

Aus dem Institut
für Allgemeine Pathologie und Neuropathologie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Vorstand: Professor Dr. E. Dahme

**Histologische und karyometrische Untersuchungen
im Bereich des
subependymalen Glialagers beim Hund.
Ein Beitrag zur Frage der Rolle des Subependyms
bei der Gliomentstehung.**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Bernd Klaus
aus Nürnberg

München 1972

Aus dem Institut
für Allgemeine Pathologie und Neuropathologie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Vorstand: Professor Dr. E. Dahme

**Histologische und karyometrische Untersuchungen
im Bereich des
subependymalen Glialagers beim Hund.
Ein Beitrag zur Frage der Rolle des Subependyms
bei der Gliomentstehung.**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Bernd Klaus
aus Nürnberg

München 1972

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München



Dekan: Professor Dr. J. Boessneck

Referent: Professor Dr. E. Dahme

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. R. Hebel

Tag der Promotion: 11. Februar 1972

MEINEN LIEBEN ELTERN

- MEINEN LIEBEN

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
II. LITERATURÜBERSICHT	4
1. Embryologische Vorbemerkungen hinsichtlich der Ausbildung des Subependyms und der verschiedenen Gliaformen.	4
2. Verteilung und Verhalten der periventrikulären Glia bei verschiedenen Spezies in der Postnatalperiode.	9
a) Licht- und elektronenmikroskopische Befunde	9
b) Autoradiographische Befunde	12
c) Histochemische Befunde	14
III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	16
1. Material und Methodik	16
2. Ergebnisse	18
a) Histologische Befunde	18
b) Karyometrische Befunde	27
IV. DISKUSSION	35
1. Zur Morphologie der periventrikulären Glia des Hundes im Vergleich zu anderen Spezies.	35
2. Zur Frage der statistischen Auswertung in Hinsicht auf das Vorkommen einer oder mehrerer Zellarten im Subependym.	37
3. Das Verhalten des Subependyms bei entzündlichen und neoplastischen Hirnprozessen.	40
4. Über die Gliadisposition brachycephaler Hunderassen.	44
5. Subependym und Tumorentstehung beim Menschen und verschiedenen Tierspezies.	44
V. ZUSAMMENFASSUNG	50
Legenden zu den Tafeln I - VII	51
VI. LITERATURVERZEICHNIS	54

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

- - - - -

Das Problem der Entstehung von Hirntumoren ist, wie die der Neoplasien anderer Organe, weitgehend ungeklärt. Während aber in allen anderen Geweben fast immer eine Zuordnung neoplastischer Zellen zu bestimmten ausgereiften Zellformen möglich ist, gelingt dies im Zentralnervensystem nur selten.

In den Untersuchungen von GLOBUS u. KUHLENBECK (1944) wurde für bestimmte Tumoren eine enge räumliche Beziehung zu einem schmalen Gliasaum unterhalb des Ependyms, dem subependymalen Glialager, nachgewiesen. Da diese Gliaschicht auch beim erwachsenen Menschen noch undifferenzierte Zellen enthält (GLOBUS u. KUHLENBECK; OPALSKI, 1934), wurde die Hypothese einer Entstehung bestimmter Gliome aus dem Subependym aufgestellt. Sie wurde weiterhin in den Arbeiten von BOYKIN et al. (1954), CHASON (1956), RUSHING et al. (1965) und HEHMAN et al. (1968) vertreten. Dabei wurde bestimmten Zelltypen des subependymalen Glialagers die Fähigkeit zur Tumorbildung zugesprochen. Während JAHN (1940) sogenannte "glioid" Zellen dafür verantwortlich machte, wies BIONDI (1956) diese Rolle den Resten embryonaler Matrixzellen zu, die beim Menschen zeitlebens in Form subependymaler Zellinseln in bestimmten Hirngebieten zu finden sind (OPALSKI).

Am Modell der Ratte ist erwiesen, daß durch bestimmte chemische Cancerogene diaplazentar induzierte Gliome am häufigsten dort entstehen, wo am Tag der Einwirkung des Cancerogens eine noch stark proliferierende Zone undifferenzierter Zellen (Matrix) vorhanden ist (KAHLE, 1970). Durch autoradiographische Untersuchungen wurde eine mitotische Aktivität dieser Zellen bei erwachsenen Ratten (BRYANS, 1959), Mäusen (MESSIER et al., 1958; SMART, 1961; NOETZEL u. ROX, 1964) und Affen (LEWIS, 1968b) festgestellt. Beobachtungen über die Mitosehäufigkeit subependymaler Zellen bei Ratten (ALLEN, 1912) und Hunden (FISCHER, 1967) deuten in die gleiche Richtung. Da diese Zellen nicht nur in der Embryonalzeit, sondern, wie ALTMAN (1966c) und

LEWIS (1968a) zeigten, auch beim erwachsenen Tier die Subependymschicht verlassen, könnten sie im Rahmen einer Cancerisierung als Ausgangsmaterial für ventrikelnahen Tumoren dienen. Letztere Lokalisation wird stets von den Spongioblastomen des Menschen eingenommen und begründet mit die Annahme ZÜLCHS (1956), daß diese Tumoren ihren Ausgang von der reifen subependymalen Glia nehmen. Das Vorkommen von sogenannten "Rosen-thal'schen Fasern" in den Zellen des Subependyms wie auch in Spongioblastomzellen weist ebenfalls auf die Bedeutung subependymaler Gliazellen bei der Entstehung gewisser Gliome hin (Lit. bei SCHLOTE, 1966).

Auch beim Hund wird die Beziehung des Subependyms zu gewissen Gliomen diskutiert. Für eine relativ große Gruppe unklassifizierbarer Gliome wurde eine topographische Beziehung mit subependymalen Zellgruppen festgestellt (LUGINBÜHL et al., 1968). HAYES u. SCHIEFER (1969) beschrieben beim Boxer zwei Tumoren, die vom Subependym der Seitenventrikel ausgegangen sein sollen. Die von FISCHER als Maßstab einer proliferativen Aktivität des Subependyms im Bereich des Nucleus caudatus herangezogene Mitosehäufigkeit bei Hunden mit Hirntumoren ließ im Vergleich zu gesunden Tieren keine Beteiligung des Subependyms an der Tumorentstehung erkennen.

Eine exakte Deutung der Befunde ist jedoch wegen der postmortal weiterlaufenden Mitosen nicht möglich, da die untersuchten Gehirne nicht durch Perfusion fixiert wurden (FLEISCHHAUER, 1968). Es ist deshalb notwendig, eine Methode anzuwenden, die morphologische Veränderungen der Subependymzellen quantitativ meßbar macht und davon ausgehend Schlüsse auf die Beteiligung des subependymalen Glialagers bei der Entstehung von Hirntumoren zuläßt. Von STAVROU et al. (1970) wurde dazu die karyometrische Untersuchung subependymaler Gliazellen eingeführt. Dabei wurde vorerst das Verhalten des subependymalen Glialagers bei brachycephalen Hunden untersucht. Anlaß dazu war die vielfach in der Literatur niedergelegte Beobachtung, daß bei brachycephalen Rassen wie Boxer und Boston Terrier im Vergleich zu langschädelligen (dolichocephalen) Rassen neuroektodermale

Tumoren häufiger angetroffen werden, als dem Populationsanteil dieser Rassen entsprechen würde (DAHME u. SCHIEFER, 1960; LUGINBÜHL, 1963; HAYES u. SCHIEFER; FANKHAUSER u. LUGINBÜHL, 1967). So betrug der Anteil der Boxer am Sektionsgut des Münchener Instituts in den Jahren 1957-1968 nur fünf Prozent, doch stellte diese Rasse 41,9 % aller Hirntumorfälle beim Hund (SCHIEFER et al., 1970). Über die Ursache der Gliomdisposition der brachycephalen Rassen bestehen nur Vermutungen. HJÄRRE und PALLASKE (zit. nach HENSCHEN, 1955) erklärten sie durch den Umstand, daß diese Rassen zu kongenitalen Hirnanomalien neigen. DAHME u. SCHIEFER hielten eine dysgenetische Entstehungsweise für wahrscheinlich, wofür LUGINBÜHL (1963) frühe wachstumsstadien der Tumoren im Subependym über dem Nucleus caudatus und dem Septum pellucidum anführte.

Da karyometrisch bisher nur brachycephale Rassen bearbeitet worden sind, konnte deren Gliomdisposition von dieser Seite nicht erklärt werden, d.h. daß hierzu noch vergleichende karyometrische Untersuchungen bei dolichocephalen Rassen notwendig sind. Sollten sich bei solchen Untersuchungen in beiden Rassegruppen quantitative Unterschiede in der Orthologie ihres subependymalen Glialagers bzw. in seiner Reaktion auf pathogene Reize ergeben, dann könnte die Gliomdisposition brachycephaler Rassen mit einem spezifischen Verhalten ihrer Subependymschicht in Zusammenhang gebracht werden. Weiterhin muß die bei brachycephalen Hunden festgestellte Rechtsverschiebung der Kernklassen nach Encephalitiden bzw. bei Hirntumoren an einer Gruppe dolichocephaler Hunde überprüft werden.

Aus Beobachtungen von DAHME u. SCHIEFER, LUGINBÜHL, HAYES u. SCHIEFER sowie FANKHAUSER u. LUGINBÜHL ist eine deutliche Bevorzugung des Großhirns, besonders des Lobus piriformis und Lobus temporalis für die Gliomlokalisation abzuleiten. Auch beim Menschen zeigen gewisse Tumoren bestimmte Verteilungsprinzipien. Während nun beim Menschen die Deutung dieser Befunde im Sinne einer Entstehung aus dem Subependym durch detaillierte normalhistologische Arbeiten über das subependymale Glialager erleichtert werden,

fehlt jede Beschreibung der periventrikulären Glia beim Hund mit Ausnahme der Angaben in der Veröffentlichung von FISCHER. In ihr werden allerdings nur die subependymalen Zellen in der Lateralwand des Seitenventrikels beschrieben. Eine weitergehende Darstellung der periventrikulären Glia des Hundes war damit erforderlich geworden, zumal diese auch Hilfen für eine vergleichende Deutung der Hirngeschwülste bei Mensch und Tier geben könnte.

So soll nicht zuletzt durch die vorliegende Arbeit untersucht werden, ob in Bezug auf das subependymale Glialager morphologische Unterschiede zwischen gesunden brachycephalen und dolichocephalen Hunden bestehen.

II. LITERATURÜBERSICHT

- - - - -

1. Embryologische Vorbemerkungen hinsichtlich der Ausbildung des Subependyms und der verschiedenen Gliaformen.

Im folgenden soll die Entwicklung der ventrikelnahen Großhirnareale kurz umrissen werden.

Die Neuralplatte besteht aus einer einfachen Zelllage, die sich durch Teilung beim Schluß zum Neuralrohr bereits zu einem mehrzeiligen Verband verbreitert. HIS (1889) unterteilt diesen vom Lumen ausgehend in drei Schichten, nämlich die Innenplatte (Matrix), die Mantelschicht und den von den Zellfortsätzen der sog. Spongioblasten gebildeten Randschleier. In der Innenplatte beschreibt er neben zylindrischen, epithelialen Zellen auch runde "Keimzellen", die sich oft in Mitose befinden. Erstere hält er für Vorläufer der Spongioblasten, die "Keimzellen" für solche der Neuroblasten. Beide sollen dann in die Mantelzone wandern. Obwohl HIS die zur Entstehung der Spongioblasten notwendige Teilung von Epithelzellen nicht nachweisen konnte, wird eine derartige Auffassung teilweise noch heute vertreten (AREY, 1954; POLAK, 1965).

SCHAPER hingegen (zit. nach LANGMAN, 1968) sieht in den Keimzellen Teilungsformen der epithelialen Zellen, die einen indifferenten Zelltyp als gemeinsame Stammzelle für Neuroblasten und Spongioblasten hervorbringen sollen. Nach den Vorstellungen von SAUER (1935) besteht die Matrix aus einem mehrstufigen Zylinderepithel, dessen Zellen sich vom Lumen des Neuralrohrs bis zur äußeren, von ihnen gebildeten Grenzmembran erstrecken. Er folgert aus den für bestimmte Mitosestadien charakteristischen Abständen zum Lumen, daß die Kerne in der Prophase zum Lumen wandern, sich dort ab-runden und in die Metaphase eintreten, um erst in der späten Telophase in die basalen Lagen zurückzukehren. Diese Theorie wird experimentell durch die Anwendung verschiedener Untersuchungsmethoden, wie Applikation von Mitosegiften, Messungen des DNS-Gehalts von Gliazellen und Autoradiographie, erhärtet (Lit. bei LANGMAN).

Durch mitotische Teilung einer Matrixzelle entstehen später jeweils eine neue Matrixzelle und ein Neuroblast (FUJITA, 1963). Die Neuroblasten lösen sich von der inneren Grenzmembran und wandern in die von ihnen gebildete Mantelschicht, die sich im Rückenmark zur grauen Substanz entwickelt. Der schon im Neuralrohrstadium sichtbare kernlose Randschleier wird im Rückenmark von Neuriten und Neuroglia besiedelt und mit der Myelinbildung zur weißen Substanz.

Demgegenüber beschreibt KERSHMAN (1938) für das Großhirn menschlicher Embryonen die Aufteilung der ursprünglich einheitlichen Mantelschicht in ein ventrikelnahes Subependym, eine daran anschließende Intermediärzone und eine an den Randschleier grenzende Rindenzone (Abb. 1). Aus ihr differenzieren sich späterhin die für das menschliche Gehirn typischen fünf inneren Schichten des Neocortex. Der dann zur Molekularschicht gewordene Randschleier bildet als periphere Schicht die Begrenzung zur mesodermalen Pia (KAHLE, 1969).

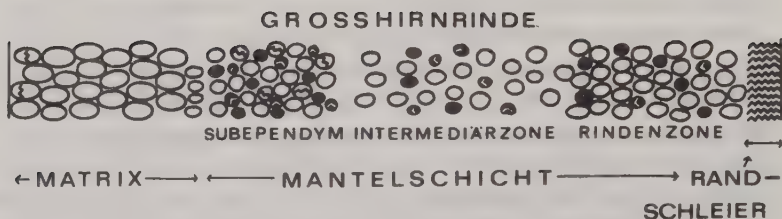


Abb. 1: Schematische Darstellung der embryonalen Großhirnschichten (in Anlehnung an KERSHMAN u. SMART).

Offene Kreise stellen Nervenzellen oder deren Vorläufer dar, schwarze Kreise kennzeichnen Spongioblasten. Mitosen sind durch Quersackung symbolisiert.

KERSHMAN weist als erster auf die Bedeutung des Subependyms in der zellulären Entwicklung hin. Im Subependym entwickeln sich apolare Neuroblasten und Spongioblasten. In der Intermediärzone werden nur polare Formen angetroffen. Oligodendrocyten entwickeln sich aus den polaren Spongioblasten nach dem 7. Monat. Zur Verteilung der Mitosen bemerkt KERSHMAN, daß ihre Zahl im Subependym mit steigendem Alter des Fetus zunimmt und im vierten Monat größer als in der Innenplatte (Matrix) selbst ist. Während in den inneren Abschnitten der Intermediärzone noch Kernteilungen nachweisbar sind, fehlen solche weiter peripher völlig.

Mit Hilfe von Versilberungstechniken konnte festgestellt werden, daß in der Innenplatte nur undifferenzierte Matrixzellen nachgeliefert werden. Da jedoch im Subependym Mitosen von Spongioblasten und Neuroblasten ablaufen, schließt KERSHMAN, daß es als Keimlager für diese Zellen dient und

diese dann in die Intermediärschicht und den Randschleier wandern (deshalb "Wanderspongioblast").

Nach dem fünften Monat nimmt die Bildung von Neuroblasten ab und die "primitiven Spongioblasten" der Innenplatte entwickeln sich zu "Ependymoblasten". Im Subependym erscheinen dann große, ovale bis runde Kerne, die als Astroblasten bis zur Geburt bestehen bleiben.

Die genaue Entwicklung der Gliaelemente ist in manchen Einzelheiten ungeklärt. So sind die von mehreren Autoren angegebenen Schemata recht verschieden (PENFIELD, 1932; GLOBUS u. KUHLENBECK, 1932; RANSON u. CLARK, 1959; NOETZEL, 1965 u.a.). Nach KERSHMAN, FUJITA (1965) u.a. Autoren produzieren die Zellen der Matrix nur für eine begrenzte Zeit Neuroblasten und werden dann zu Ependymzellen oder Glioblasten. Letztere versammeln sich in der subependymalen Zellschicht des Großhirns. Sie besitzen einen kleinen, dunklen und runden Kern und könnten den Wanderspongioblasten von PENFIELD bzw. den Spongioblasten von KERSHMAN u. SMART u. LEBLOND (1961) entsprechen.

Im Laufe der Entwicklung nimmt die Matrix im Großhirn ständig an Umfang ab. Am langsamsten geht der Matrixaufbrauch über dem Nucleus caudatus vor sich (KAHLE, 1951). Das Subependym verschmälert sich durch zunehmende Einverleibung seiner lateralen Partien durch die Nervenfaserschicht (NOETZEL, 1965). Bei der Katze zeigt sich, daß die von Faserastrocyten gebildeten subependymalen Gliafaserschichten zur Zeit der Geburt noch nicht vorhanden sind (FLEISCHHAUER, 1966).

Der Ursprung der HORTEGA-Glia (Mikroglia) ist noch umstritten. Seit DEL RIO-HORTEGA (1932) nimmt man an, daß lymphocytenähnliche Zellen der tiefen embryonalen Piaschichten in die Tiefe des Gehirns wandern und sich dort zu Mikrogliazellen differenzieren. Dabei sollen sie auch Gefäße als Leitschiene benutzen. Weiterhin wird auch eine Entstehung aus der Piascheide großer und mittlerer Blutgefäße und aus Blutmonocyten diskutiert. Die Differenzierung der wegen ihres lange

vertretenen rein mesodermalen Ursprungs auch Mesoglia genannten Zellen erfolgt erst um die Zeit der Geburt. DEL RIO-HORTEGA erwähnt, daß sich die Mesoglia im Laufe ihrer Wanderung unter dem Ependym ausbreitet. CAMMERMEYER (1965) hingegen vertritt die Ansicht, daß diese subependymalen Mikrogliazellen durch mitotische Teilung aus perivaskulären Histocyten subependymaler Gefäße entstehen. Bei jungen Tieren diskutiert er sogar eine Entstehung aus dem Ependym und verläßt damit das Konzept einer nur mesodermalen Abstammung der Mikroglia.

Autoradiographische Untersuchungen führten LEWIS (1968a) dazu, die Entstehung zumindest eines Teils der Mikrogliazellen aus dem Subependym anzunehmen. Eine teilweise Ableitung von der Pia oder Blutmonocyten wird dabei nicht ausgeschlossen. Der Einwand, daß die gleiche Zellart nicht von zwei verschiedenen Keimblättern gebildet werden könne, wird durch den Hinweis auf die Entstehung der Pia aus Neuralrinnenmaterial gegenstandslos.

Da die Differenzierung der Gliazellen nicht mit der Geburt abgeschlossen ist, bedürfen auch Untersuchungen an jungen Tieren der Beachtung. Von SMART liegt eine Untersuchung der subependymalen Zellschicht bei drei Tage alten und erwachsenen Mäusen vor. Er beschreibt Zellen mit hellem, ovalem bis rundem Kern und wenig Cytoplasma neben solchen mit einem kleineren, dunkleren und unregelmäßig geformten Kern. Beide Zelltypen haben beim neugeborenen Tier in etwa die gleiche Gestalt wie beim erwachsenen und sind auch in beiden Altersstufen häufig in Mitose begriffen.

Der hellere Kerntyp nimmt jedoch mit dem Alter an Zahl zu und autographisch konnte festgestellt werden, daß beim drei Tage alten Tier Übergangsformen dieser Kerne zu Neuroblasten vorkommen. Die markierten Neuroblasten konzentrieren sich fast ausschließlich in unmittelbarer Nachbarschaft des Subependyms über dem Nucleus caudatus.

Die dunkelkernigen Zellen verlassen das Subependym und

gleichen dann den von SMART u. LEBLOND als "primitive spongioblasts" beschriebenen kleinen und mittelgroßen, dunkelkernigen Zellen. Auf Grund der relativen Häufigkeiten der einzelnen Kerntypen zu verschiedenen Zeitpunkten und der Intensität ihrer Markierung mit radioaktivem Thymidin ist folgende Hypothese der Gliaentwicklung wahrscheinlich:

Die kleinen dunkelkernigen Zellen (sie entsprechen den Glioblasten FUJITAS) teilen sich im Subependym und verlassen es als kleine, dunkelkernige Zellen, die ebenso wie die aus ihnen entstehenden mittelgroßen, dunkelkernigen Zellen als Spongioblasten anzusprechen sind. Letztere teilen sich dann zu Oligodendrocyten und diese wiederum zu Astrocyten (SMART; NOETZEL, 1965). Eine direkte Abstammung der Astrocyten von dem mittelgroßen Spongioblasten kann nicht ausgeschlossen werden.

2. Verteilung und Verhalten der periventrikulären Glia bei verschiedenen Spezies in der Postnatalperiode.

a) Licht- und elektronenmikroskopische Befunde

Ausführliche Beschreibungen der lokalen Unterschiede im Bau der Ventrikelwände sind von Mensch (OPALSKI; FRIEDE, 1961; SCHIMRIGK, 1966), Katze (FLEISCHHAUER, 1960), Ratte (BÖHME, 1969; SCHACHENMAYR, 1967) und Huhn (BÖHME) bekannt. Von FISCHER wird, wie schon erwähnt, das Subependym des Hundes in der Höhe des Nucleus caudatus beschrieben.

Übereinstimmend wird die Ventrikelwand in ein die Ventrikel auskleidendes Ependym, eine darunter liegende Gliafaserschicht und eine tiefere subependymale Gliazellschicht eingeteilt, wobei jede dieser Schichten lokale Modifikationen aufweist.

Das Ependym wird von epithelial aussehenden Zellen gebildet, die beim Kind in zwei oder drei Reihen liegen (OPALSKI). Beim erwachsenen Menschen findet man eine solche Anordnung nur noch in der Gegend der Plexusstiele und des Recessus lateralis des IV. Ventrikels, bei der Ratte dagegen nur im

Aquädukt (BÖHME). Die einzelne Ependymzelle besitzt meist apikal Kinozilien, eine Cuticula (Mikrovilli) und darunter stets Blepharoblasten (OPALSKI; JAHN; FLEISCHHAUER, 1960; HAGER, 1968). Basal ziehen ein oder mehrere Fortsätze in die unterliegende Gliafaserschicht.

JAHN unterscheidet als Grundtypen eine sogenannte "Bandform" des Ependyms mit flachen bis kubischen Zellen über dicken Markschichten und ein "gekammertes" Ependym mit zylindrischen Zellen über grauer Substanz, auch wenn diese von einer dünnen Markfaserschicht bedeckt ist. Die gekammerte Form erhält ihre Bezeichnung von optisch leeren Räumen, die als Interzellularräume gedeutet werden. Die gleiche Abhängigkeit der Ependymform von der Dicke der darunter liegenden Markschicht heben FLEISCHHAUER (1960) sowie BÖHME hervor, ohne jedoch Ependymkammern zu erwähnen.

Neben speziellen Modifikationen im Bereich der circumventrikulären Organe ist auf das Vorkommen von gestreckten Zellen mit einem langen basalen Fortsatz hinzuweisen. SCHACHENMAYR und BÖHME berichten über diese sogenannten Tanycyten am seitlichen Boden des III. Ventrikels der Ratte.

Die dem Ependym unterlagerte Schicht von Gliafasern besteht nach fluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen (FLEISCHHAUER, 1960) aus den gliafilamenthaltigen Fortsätzen von Ependymzellen und faserigen Astrocyten. (GLOBUS u. KUHLENBECK sprechen den Spongioblasten die Fähigkeit zur Gliafaserbildung zu!). Gelegentlich kommen kleine Markbündel vor (OPALSKI).

Gliafasern fehlen an manchen Stellen, an denen Glia- und Nervenzellen direkt die Ependymzellen erreichen. Solche Stellen sind z.B. bei Mensch und Katze die Gegend des Infundibulums (OPALSKI; FLEISCHHAUER, 1960) und bei der Katze auch der mittlere Abschnitt der Lateralwand des Vorderhorns und das Gebiet über dem Nucleus suprachiasmatis. Andererseits können sie auch über Markfaserzügen wie Corpus callosum, Alveus, Fimbrie und Fornix nicht ausgebildet sein (Katze).

Bemerkenswert ist, daß bei Ratte und Huhn keine subependymale Gliafaserschicht nachweisbar ist (BÖHME). Die Schichtdicke wie auch die Verlaufsrichtung der Fasern schwanken regional, ohne daß sich feste Gesetzmäßigkeiten ablesen lassen.

Die Schicht der subependymalen Gliazellen unterliegt in Tiefe und Zellzusammensetzung ebenfalls örtlichen Veränderungen. Sie fehlt beim Menschen in einigen Abschnitten der Seitenventrikel, der Gegend des Alveus und Teilen des Infundibulums und Aquäducts. Bei der Katze vermißt man subependymale Gliazellen in den erwähnten Gebieten ohne Gliafaserschicht, bei der Ratte in der Medialwand der Seitenventrikel, dem Unterhorn und in den dorsalen Abschnitten des IV. Ventrikels. Bei der Maus findet man im Seitenventrikel vereinzelte subependymale Zellen in der Medialwand und unter dem Corpus callosum, doch ist die Mehrzahl der Zellen in der Lateralwand des Vorderhorns über dem Nucleus caudatus versammelt (SMART).

Die in ein Netz von Gliafasern eingebetteten subependymalen Zellen werden teils generell den Astrocyten zugerechnet (FLEISCHHAUER, 1960), meist jedoch näher beschrieben. Während BÖHME in anderen Wandabschnitten des Ventrikelsystems nur Astrocyten findet, beschreibt er in der Lateralwand des Seitenventrikels über dem Nucleus caudatus ovale, chromatinreiche Kerne. Da sie nur selten als Gliazellen zu differenzieren sind und Mitosen beobachtet werden können, sieht er in ihnen Reste der embryonalen Matrixzone. BRYANS läßt sie unbenannt und SMART bezeichnet sie lediglich als hellkernige und dunkelkernige Subependymzellen. Sie kommen auch beim erwachsenen Menschen über bestimmten Stellen des Nucleus caudatus und Nucleus amygdalae in Form kleiner Zellinseln in der Subependymschicht vor. Diese soll nach OPALSKI hauptsächlich aus Astrocyten bestehen. Daneben werden in örtlich wechselndem Ausmaß Mikrogliazellen und die manchmal rosettenartig angeordneten "Übergangszellen" angetroffen. Morphologisch sind sie, entsprechend ihrem Aussehen, zwischen Astrocyten und Ependymzellen einzuordnen. JAHN findet sie besonders in den sogenannten Kielstreifen, die durch embryonale Aneinander-

lagerung und Verklebung von Ventrikelwandteilen entstehen. Er nennt sie "glioid" Zellen, da sie Gefäßkontakte in der Art glialer Jugendformen, wie ependymaler Spongioblasten, aufweisen. GLOBUS u. KUHLENBECK sprechen neben Matrixzellen ebenfalls von Spongioblasten, Übergangsformen und wenigen Mikrogliazellen.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Subependym der Seitenventrikel der Ratte zeigen das Vorkommen von Astrocyten und Mikroglia. Häufiger werden undifferenzierte "subependymal plate cells" beobachtet (BLAKEMORE, 1969). Dagegen sollen bei der Katze neben Astrocyten auch einige Oligodendrocyten und mit dicken Fortsätzen in die weiße Substanz ziehende "ependymal astrocytes" auftreten (KLINKERFUSS, 1964).

Beim erwachsenen Hund werden im Seitenventrikel hellkernige große und dunkelkernige Formen unterschieden (FISCHER). Letztere können in einen mittelgroßen, etwas polyedrischen und einen kleinen, dunkleren und kreisrunden Typ unterteilt werden. Alle diese Zellarten werden nicht klassifiziert. Sie können ähnlich den beim Menschen angetroffenen Verhältnissen (GLOBUS u. KUHLENBECK; OPALSKI) nicht mit Gliaimpregnationsmethoden dargestellt werden. Weiterhin sind sie häufig in Mitose begriffen. Es darf hier auf den Abschnitt 2 a) der eigenen Untersuchungen hingewiesen werden.

b) Autoradiographische Befunde

Autoradiographische Untersuchungen über das Verhalten der Nerven- und Gliazellen werden mit Tritium-markiertem Thymidin durchgeführt. Dieses Nucleosid wird für die DNS-Synthese benötigt, und sein Einbau in den Kern ist damit ein Hinweis auf eine DNS-Vermehrung.

Schon die ersten Untersuchungen dieser Art bei jugendlichen Mäusen (MESSIER et al.) zeigen, daß im Großhirn die Markierung am deutlichsten unter dem Ependym der Seitenventrikel erfolgt. Dieses zuerst als Mantelzone bezeichnete Gebiet wird seit SMART Subependym genannt. Eine geringere Zahl

markierter Zellen wird von diesem Autor auch in ventrikel-fernen Hirnarealen gefunden. Nachdem aber keine Verbindung zur Subependymschicht besteht, konnte bislang nicht entschieden werden, ob die markierten Zellen aus dem Subependym stammen oder ortsansässig sind. Die meisten durch Mitosen entstandenen subependymalen Zellen sollen, wie auch NOETZEL u. ROX annehmen, an ihrem Entstehungsort bleiben und dort pyknotisch degenerieren.

Eine Auswanderung scheint am ehesten für die markierten Zellen in den Faserzügen der weißen Substanz, besonders dem Corpus callosum in Frage zu kommen. Die dort häufig anzutreffenden Mitosen (HOMMES u. LEBLOND, 1967; SMART u. LEBLOND) weisen auch in diese Richtung. ALTMAN (1963) erzielte entsprechende Ergebnisse bei vier Monate alten Ratten, wobei er annimmt, daß die markierten Zellen im Fasciculus subcallosus liegen und auch zum Nucleus caudatus wandern. Weiterhin zeigt die mediale und laterale Wand des Vorderhorns eine deutliche Markierung mit ^3H -Thymidin, während eine solche in den Wandbezirken des III. Ventrikels völlig fehlt und in denen des vierten nur gering ist. Alle markierten Zellen, auch die vom Subependym entfernt liegenden Gruppen, sind Gliazellen zuzuordnen.

Nur im Gyrus dentatus des Hippocampus nehmen Körnchenzellen das Thymidin auf. Sie entstehen nach ALTMAN u. DAS (1966) auch postnatal aus dem Subependym des Seitenventrikels und wandern über die Fimbrienplatte in den Gyrus dentatus. Diese bei neugeborenen Ratten erhobenen Befunde werden durch Untersuchungen an erwachsenen Ratten (ALTMAN 1966) und Meerschweinchen (ALTMAN, 1967) bestätigt. Auch bestimmte Nervenzellen des Bulbus olfactorius entstehen postnatal aus dem Subependym (ALTMAN, 1966).

Neuere Untersuchungen an der Ratte (ALTMAN, 1966a) zeigen eine lange anhaltende, hohe Teilungsaktivität subependymaler Zellen in der lateralen Wand der Seitenventrikel bei gleichzeitig einhergehender Verringerung der Zellzahl im Subependym. Die Vermutung, daß subependymale Zellen über den Fasciculus subcallosus und das Corpus callosum in die

graue Substanz wandern, sieht ALTMAN durch folgende Befunde unterstützt: Während sich die Zellpopulation der weißen Substanz nur langsam durch ortsständige Mitosen vermehrt, steigt der Anteil markierter Zellen etwa 12 Tage nach der ^3H -Thymidin-applikation stark an. Trotzdem ergibt sich daraus keine erhöhte Zelldichte in der weißen Substanz. Die Fasern der weißen Substanz dürften als Gleitschiene für in die Hirnrinde wandernde undifferenzierte Gliazellen dienen, da 12 Tage nach der ^3H -Thymidingabe ein Anstieg markierter Zellen auch in der grauen Substanz erfolgt. Bei über 25 Tage alten Tieren können kaum noch Zellbewegungen nachgewiesen werden.

In den Untersuchungen von LEWIS (1968a) sind die Gliakerne des Subependyms der Seitenventrikel und im geringen Maße auch des III. Ventrikels drei Stunden nach der ^3H -Thymidininjektion markiert. Vereinzelte ventrikelnahen Kerne des Nucleus caudatus und des Hippocampus nehmen ebenfalls markiertes Thymidin auf. Mit zunehmendem Abstand vom Injektionszeitpunkt nimmt die Markierungshäufigkeit im Subependym ab, während sie in der weißen Substanz, den Basalganglien und im Thalamus ansteigt. Eine Markierung der Hirnrinde ist nach LEWIS nicht feststellbar. NOETZEL u. ROX finden beim Rhesusaffen weder eine Subependymschicht noch eine nennenswerte Aufnahme von ^3H -Thymidin. LEWIS (1968b) führt das auf die relativ zellarme Subependymschicht des Affen zurück. Nach seinen Untersuchungen ist das Subependym dieser Species im Zellaufbau dem der Nager gleich, und die von ihm beobachteten Mitosen sprechen dafür, daß auch beim Menschen das Subependym zeitlebens teilungsaktiv bleibt.

c) Histochemische Befunde

Im Gegensatz zu den zahlreichen autoradiographischen Untersuchungen sind nur wenige histochemische Daten über das Subependym bekannt. Bei Untersuchungen des ganzen Gehirns wurde von den periventrikulären Strukturen meist nur das Ependym beachtet. Andererseits wird in speziellen

Arbeiten fast ausschließlich über eng umgrenzte, lokale Modifikationen des Subependyms, die sogenannten circum-ventrikulären Organe berichtet.

Die Matrixschicht, aus der sich ja das subependymale Glialager entwickelt, zeichnet sich beim Menschen durch eine schwache Reaktion der sauren und alkalischen Phosphatase, der unspezifischen Esterase, Cholinesterasen und der ATP-ase aus. Sowohl das Ependym als auch die Differenzierungsschicht (Mantelschicht) zeigen eine höhere Aktivität aller genannten Enzyme (WENDER et al., 1969) als das Nachbargewebe. Am 16. Embryonaltag sind bei der Ratte nur geringe Reaktionsunterschiede in den Ventrikelwänden feststellbar. Bei allgemein geringer Enzymaktivität (NADPH, SDH, LDH) zeichnet sich hier die Matrix durch eine relativ deutliche NADH-Reaktion aus (SCHACHENMAYR).

Bei neugeborenen bis 21 Tage alten Mäusen kann im Ependym eine geringe Aktivität der SDH festgestellt werden (LABEDSKY u. LIERSE, 1968). Dagegen fehlt, im Gegensatz zum Ependym, im Subependym erwachsener Hunde, Katzen, Meerschweinchen, Ratten und Kaninchen dieses Enzym ebenso wie die Cytochromoxydase, NADPH₂-Reductase und NADH₂-Reductase (FRIEDE, 1961). Diese oxydativen Enzyme kommen nur bei Hund und Katze in kleinen Zellen im Subependym des IV.Ventrikels vor, die den glioiden Zellen JAHNs entsprechen sollen. Das Subependym über dem Nucleus paraventricularis des Hundes weist im übrigen eine hohe Aktivität der Butyrylcholinesterase auf (FRIEDE, 1961). Beim Meerschweinchen fällt im Subependym die hohe Aktivität der Glycogen-Phosphorylase auf, während dieses Enzym dem Ependym völlig fehlt (FRIEDE, 1966). Auch die alkalische Phosphatase wird nicht im Ependym gefunden (FRIEDE, 1966; TAPER u. BRUCHER, 1967), zeigt jedoch im Subependym eine geringe Aktivität (FRIEDE, 1966). Dasselbe gilt für die von PESETSKY (1969) bei Ratte und Maus untersuchte Carboanhydrase.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

- - - - -

1. Material und Methodik

Als Material zur Untersuchung der periventrikulären Glia des gesunden Hundes dienten 32 dolichocephale und 20 brachycephale Hunde verschiedenen Alters und Geschlechts (1 Tag - 17 Jahre), wobei von drei Tieren (Basset-Bastard, männlich, 1 Tag; Pudel, weiblich, 2 Tage; Pudel, weiblich, 3 Jahre) Stufenserien angefertigt wurden.

Die Gehirne wurden kurz nach dem Tode entnommen und in Formalin 1:7 bzw. in BOUINScher Flüssigkeit fixiert. Nach Einbettung von Frontalscheiben in Paraffin wurden 8-9/ μ dicke Schnitte hergestellt.

An Färbungen wurden verwendet:

- 1) Die Chromhaematoxylin-Phloxin-Färbung nach GOMORI.
- 2) Die Kombination der Markscheidenfärbung nach KLÜVER u. BARRERA mit der Säurefuchsin-Lichtgrün-Färbung nach GOLDNER (FLEISCHHAUER, 1960).
- 3) Die Cresylechtviolett-Färbung.
- 4) Die Astrocytenfärbung nach FOLISS u. NETSKY (1969).
- 5) Die Astrocytenfärbung nach GALLYAS (1970).

Die beiden letzten Methoden ergeben zwar bei pathologischen Gliareaktionen teilweise brauchbare Ergebnisse, versagen jedoch bei der Anwendung auf Gehirne gesunder Hunde. Sie wurden, wie vorgeschrieben, an formalinfixiertem, probeweise auch an nach BOUIN fixiertem Material durchgeführt.

Während die Cresylechtviolett-Färbung unabhängig von der Fixation gute Ergebnisse, besonders hinsichtlich der Kernmorphologie liefert, fallen die beiden ersten Methoden nur nach Fixation in BOUINScher Flüssigkeit zufriedenstellend aus. Die Kombination der Markscheidenfärbung nach KLÜVER u. BARRERA mit der Färbung nach GOLDNER erlaubt eine Differenzierung von Bindegewebe, Markscheiden und dickeren Gliafasern.

Die Chromhaematoxylin-Phloxin-Färbung liefert im normalen Durchlicht etwa der Haematoxylin-Eosin-Färbung vergleichbare Ergebnisse. Darüber hinaus erlaubt sie bei bestimmter Filteranordnung eine fluoreszenzmikroskopische Untersuchung subependymaler und marginaler Gliafasern. Zu ihrer Durchführung wurde ein nach dem Auflichtprinzip arbeitendes LEITZ-ORTHOMAT-Mikroskop verwendet. Als Lichtquelle diente eine Hg-Höchstdrucklampe 200 W. Durch die zwischen Lichtquelle und Präparat eingeführten Erregerfilter BG 12 (5 mm) und BG 12 (3 mm) wurde eine Blauanregung erzielt. Zusätzlich war ein Wärmeschutzfilter KG1 (2 mm) eingeschaltet. Weiterhin wurde ein Sperrfilter K 510 verwendet.

Photographien der Fluoreszenzpräparate wurden mit dem LEITZ-ORTHOMAT-Mikroskop, die Durchlichtaufnahmen dagegen mit einem ZEISS-Photomikroskop durchgeführt. Für Aufnahmen geringer Vergrößerung stand ein ZEISS-ULTRAPHOT II Mikroskop zur Verfügung.

Für die karyometrischen Untersuchungen wurden 22 dolichocephale Hunde beiderlei Geschlechts und aller Altersgruppen (1 Tag - 14 Jahre) untersucht. Dabei wurden die 11 gesunden Tiere in der Gruppe A zusammengefaßt. Die Gruppe B wurde aus 7 an nichteitrigen Encephalitiden erkrankten Tieren gebildet und 4 Hunde mit Gliomen wurden in die Gruppe C eingereiht (Tab. 1).

Tabelle 1 Gruppe C

<u>Tgb.Nr.</u>	<u>Rasse</u>	<u>Geschlecht</u>	<u>Alter</u>	<u>Diagnose</u>
337/66	Griffon	weiblich	2 1/2 Jahre	Astrocytom
2226/64	Collie	weiblich	1 1/2 Jahre	Glioblastoma multiforme
146/70	Pudel	weiblich	8 Jahre	Subependymom
121/65	Dobermann	männlich	7 Jahre	Spongioblastom

Die Gruppe A diente als Vergleichsstandard für die Gruppen B und C. Um möglichst nur spezifisch durch die Tumorentstehung bedingte Kernklassenverschiebungen zu erfassen, wurde

die Gruppe B (Encephalitis) als Kontrollgruppe zur Abgrenzung gegen andere pathologische Vorgänge aufgestellt.

11/ u dicke Frontalschnitte in der Höhe des Caput nuclei caudati wurden mit Cresylechtviolett gefärbt und die Zellen des subependymalen Glialagers stets bei Ölimmersion (1000x) photographiert. Bei der Kopierung auf Dokumenten-Rückvergrößerungspapier wurde immer der gleiche Vergrößerungsfaktor eingehalten. Die Umrisse annähernd äquatorial getroffener Kerne wurden mit einem OTT-Planimeter Typ 11 (Konstante 18931) so oft umfahren, bis dreimal das gleiche Ergebnis erzielt wurde. Insgesamt wurden 3766 Kerne gemessen.

Die statistische Auswertung erfolgte größtenteils maschinell. Dabei stand für einfache Tests ein programmierbarer Tischrechner zur Verfügung. Zur Lösung rechenintensiverer Probleme wurden die Meßwerte jedes Hundes auf Maschinenlochkarten übertragen und mit den zugehörigen Programmen einer TELEFUNKEN rechenanlage TR 440 eingegeben. +)

2. Ergebnisse

a) Histologische Befunde

Die Seitenventrikel des Hundes gliedern sich jeweils in ein vor dem Foramen interventriculare gelegenes Vorderhorn, ein caudal daran anschließendes Corpus ventriculare und ein Unterhorn.

Zwischen brachycephalen und dolichocephalen Rassen scheinen keine Unterschiede in Verteilung und Zusammensetzung der periventrikulären Glia zu bestehen.

Bei neugeborenen Hunden werden die Seitenventrikel in allen Wandbezirken von einem mit einem Wimpernsaum ausgestatteten Ependym ausgekleidet. Seine chromatinarmen, längs-ovalen Kerne liegen in der Art eines mehrreihigen Verbandes

+)

Für den Entwurf der Programme danke ich Herrn Dr. K. Osterkorn, München, für die Benutzungserlaubnis der Rechenanlage dem LEIBNIZ-Rechenzentrum, München.

meist eng zusammengedrängt aneinander. Lediglich im medialen Teil des Corpus callosum stellt sich das Ependym einschichtig dar. Im Bereich der dorsalen Ventrikelumschlagsstelle wird die dorsale und laterale Ventrikelwand vom Fasciculus subcallosus gebildet. Hier ordnen sich im histologischen Bild rundliche bis polyedrische, chromatinreiche Kerne zu mehreren palisadenartig dichten Kernreihen parallel zum Ependym an. Sie kommen auch stellenweise in der medialen und basalen lateralen Wand des Vorderhorns vor (Taf. I, Abb. 1). Zwischen diesen Kernreihen, besonders aber gegen die angrenzende weiße und graue Substanz, liegen in einer breiten Schicht kleine, chromatinreiche Kerne eng aneinander gedrängt. Dabei ist diese Zellage nur schwer vom Ependym und der angrenzenden grauen Substanz (Gyrus parolfactorius, Nucleus caudatus), in der auch isolierte Gruppen gleichartiger Zellen zu finden sind, abzugrenzen.

Gegen das Foramen interventriculare nimmt diese kernreiche Schicht kontinuierlich an Höhe ab und verliert sich in den caudalen Abschnitten der Medialwand. Ebenso beschränkt sich auch die periventrikuläre Glia im Bereich des Unterhorns, d.h. über Crus fornicis und Hippocampus, auf ein kubisches, einreihiges Ependym (Taf. I, Abb. 2). Im breiten Fasciculus subcallosus, der auch im Unterhorn den lateralen Ventrikelwinkel umgreift und die Cauda nuclei caudati bedeckt, liegen viele kleine, dunkle Kerne, die von den Ependymzellkernen nicht klar abzugrenzen sind, eng aneinander. In den caudalen, von der Radiatio acustica gebildeten Anteilen der Seitenwand liegen nur noch wenige subependymale Kerne unter dem Ependym.

Das mehrreihige, zellreiche Ependym des III. Ventrikels wird stellenweise von wenigen großen, chromatinarmen Kernen unterlagert. Von den Ependymzellen des dorsalen Hypothalamusteils des dritten Ventrikels gehen feinste, kaum erkennbare, basale Fortsätze in das angrenzende Hirngewebe ab.

Im Aquädukt liegen im allgemeinen ähnliche Verhältnisse wie im dritten Ventrikel vor. In seinen dorsalen Abschnitten

treten, ähnlich den Seitenventrikeln, zwei zum Ependym parallel verlaufende, subependymale Kernreihen auf. Sie sind in eine schmale, zellarme, subependymale Zone dunkler, runder und länglicher Kerne eingebettet.

Auch im IV. Ventrikel ist das Ependym bei neugeborenen Hunden noch mehrreihig und läßt basale Fortsätze erkennen. Dagegen fehlen subependymale Zellansammlungen.

Zusammenfassend läßt sich für den neugeborenen Hund sagen, daß nur in den Seitenventrikeln, besonders in der Lateralwand, ein Matrixependym mit einer breiten subependymalen Zellschicht vorkommt. Sie entspricht in der lateralen und laterodorsalen Ventrikelwand dem späteren Fasciculus subcallosus. Dem Ependym parallele Kernreihen liegen bevorzugt über Stellen weißer Substanz. Subependymale Gliafaserschichten fehlen in allen Wandabschnitten.

Beim einjährigen Hund ähnelt der Aufbau der periventrikulären Glia bereits weitgehend den im folgenden beim erwachsenen Hund beschriebenen Verhältnissen.

Eine erste Orientierung über die Ausbildung subependymaler Gliafaser- und Gliazellschichten liefert die Abb. 2.

Das Dach der Seitenventrikel wird vom Corpus callosum bzw. dem Fasciculus subcallosus gebildet. Ein einreihiges, Wimpern tragendes Ependym zeigt große, chromatinreiche, runde Kerne. Stellenweise ähneln sie denen der Oligodendrocyten des Balkens. Vereinzelt kommen auch hellere und weitaus größere Kerne vor. Einige Oligodendrocyten berühren die Ependymzellen, formen aber keine zusammenhängende Schicht. Auch eine gesonderte Gliafaserschicht kommt nicht zustande.

Ebenfalls einschichtig ist die periventrikuläre Glia in den Abschnitten der Medialwand, die über weißer Substanz liegen (Genu corporis callosi, Corpus und Crus fornicis). Über grauer Substanz (Nucleus septalis lateralis) erscheint eine Gliafaserlage in Form eines breiten, lockeren Maschenwerkes. Gegen die graue Substanz wird sie durch eine Lage

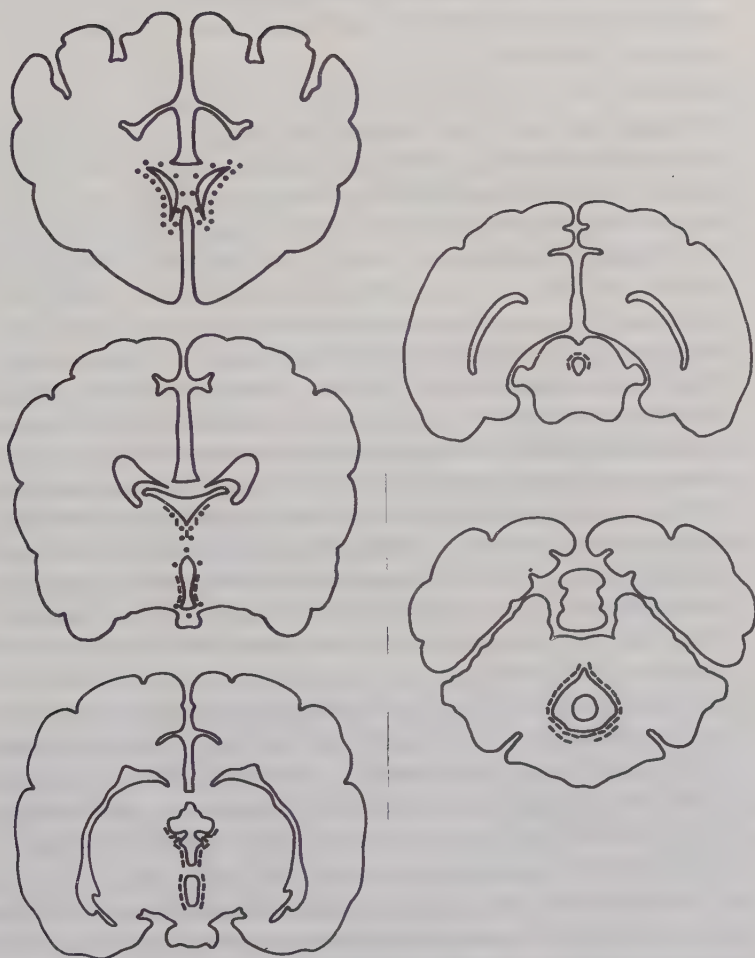


Abb. 2: Schematische Darstellung der subependymalen Faser- und Zellschicht in verschiedenen Frontalebene[n] des Hirns beim erwachsenen Hund.
(Faserschicht = ----; Zellschicht = ...)

großer, chromatinreicher Kerne abgegrenzt (Taf.I, Abb. 3). In Richtung auf den basalen Vorderhornwinkel verlieren sich diese beiden Schichten, so daß hier Ependym und Neuropil einander berühren.

Die laterale Wand des Vorderhorns wird vom Nucleus caudatus gebildet. Hier zeigen die einzelnen periventrikulären Strukturen regionale Modifikationen. So sind die kubischen Ependymzellen kleiner, chromatinreicher und enger aneinander gelegen als in den anderen Wandabschnitten. Auch färbt sich ihr Cytoplasma besser an. Während sie über dem Fasciculus subcallosus und teilweise gegen die ventrale Ventrikelumschlagstelle in direktem Kontakt mit dem darunterliegenden Hirngewebe stehen (Taf.II, Abb. 1), sitzen sie dort, wo das Caput nucleii caudati sich in den Ventrikelraum vorwölbt (Taf.I, Abb. 3, → bei Nc), bisweilen mit feinsten Cytoplasmabrücken stielartig auf der nicht deutlich abgrenzbaren Gliafaserschicht. Zwischen den Cytoplasmabrücken, in deren Mitte oft große helle, teils auch birnenförmige dunklere Kerne liegen, findet man dann große, optisch leere Räume (Taf.II, Abb. 2). Diese Ependymmodifikation zeichnet sich durch ein beetartiges Oberflächenrelief aus, da zwischen Reihen gleich hoher Zellen plötzlich eine Zelle etwas in die Tiefe versetzt liegt (Taf.II, Abb. 2). An Stelle dieser im Vergleich zu den übrigen Ependymzellen sehr grossen und hellkernigen Zelle ist an der Einziehung oft kernloses ependymales Cytoplasma zu erkennen. Gleich darunter - ohne Zusammenhang mit der darüber liegenden Ependymreihe - findet man einen Kern des beschriebenen großen hellen Typs (Taf.II, Abb. 2).

Eine deutliche, selbständige Gliafaserschicht fehlt in allen lateralen Abschnitten des Vorderhorns. Das dorsal dichte Faserbündel des Fasciculus subcallosus nimmt basalwärts an Höhe ab und wird nicht durch Gliafasern ersetzt. Vielmehr liegt ein dichtes Lager subependymaler Gliazellen größtenteils ungeordnet in einem von ihm und dem Fasciculus subcallosus gebildeten Fasernetz.

Im allgemeinen kommen in der Lateralwand der Seitenventrikel drei Zelltypen vor, die wegen des nicht abgrenzbaren Cytoplasmas allein durch die Kernmorphologie unterscheidbar sind:

a) Der erste Typ besitzt große (ca. 8μ im Durchmesser), rundliche, chromatinarme Kerne ähnlich den etwas kleineren Ependymzellen bzw. den Astrocyten des Nucleus caudatus (Taf.III, Abb. 1). An manchen Stellen, z.B. über dem Fasciculus subcallosus ordnen sie sich palisadenartig parallel zum Ependym an. Sie stellen auch die unter den Ependymeinziehungen beschriebenen Zellen.

b) In geringerer Zahl sind Zellen mit chromatinreicheren kreisrunden Kernen zu finden, die nur etwa die halbe Größe von Ependymzellen erreichen (ca. 5μ im Durchmesser). In den Faserzügen des Fasciculus subcallosus stellen sie die Mehrheit aller Zellen, treten jedoch auch häufig in buckelartigen Vorwölbungen des Subependyms eng zusammengedrängt auf (Taf.III, Abb. 2). Solche scharf umgrenzte Zellhaufen unterliegen keinerlei Beschränkungen auf bestimmte Teile der Lateralwand. Sie sind von den hohen Ependymfalten zu unterscheiden, die häufig in den Ventrikelwinkeln handschuhartig ins Ventrikellumen ragen und dabei auch subependymale Zellen mit sich führen.

c) Die dritte Zellart ist durch längliche oder birnenförmige chromatinreiche Kerne gekennzeichnet (Taf.III, Abb.3). Sie entspricht in ihrer Größe eher dem kleinen, runden Zelltyp (ca. $7 \times 3\mu$) und liegt meist direkt unter dem Ependym. Die Zellen können dabei mit ihrer Längsachse oberflächenparallel, aber auch senkrecht zur Ventrikelwand ausgerichtet sein. Besonders im rostralen Teil des Vorderhorns sind sie auch zwischen Ependymzellen eingekeilt.

Alle drei Zelltypen beteiligen sich an der Bildung der Zellhaufen, die kappenartig den Ventrikelumschlagsstellen aufsitzen (Taf.IV, Abb. 1). Die Mächtigkeit dieser Zellansammlungen ist individuell verschieden, nimmt jedoch stets mit zunehmendem Alter ab. Mit 14 Wochen können sie bereits fehlen.

Auch die subependymale Gliaschicht über dem Nucleus caudatus nimmt bei älteren Tieren an Breite ab. Dagegen bleiben Gruppen ausgewanderter Subependymzellen in Nucleus caudatus und Septum pellucidum zeitlebens erhalten (Taf.IV, Abb. 2). Diese Gliaproliferationen bestehen meist aus dunkelkernigen, runden Zellen (Taf.II, Abb. 1), seltener auch aus solchen mit großen, chromatinarmen Kernen (Taf.V, Abb. 1).

Die caudal vom Foramen interventriculare gelegenen Teile des Seitenventrikels werden über markhaltigen Gehirnnarealen von einer deutlich einschichtigen Ependymreihe bedeckt. An diesen Stellen (Fasciculus subcallosus, Crus fornicis, Fimbria, Alveus) fehlen subependymale Gliafasern, und einzelne Gliazellen ordnen sich nicht zu einer zusammenhängenden Schicht (Taf.VI, Abb.2). In den basalen Teilen des Unterhorns liegen die Ependymkerne weit auseinander. Lateral verläuft eine dicke Gliafaserlage parallel zwischen Ependym und Radiatio acustica (Taf.VI, Abb. 1). Wenige dünne Markfasern und Oligodendrocyten sind in sie eingelagert. Diese Elemente treten in dem Maße in den Hintergrund, wie sich die Gliafaserschicht gegen den Nucleus amygdalae lateralis zu verbreitert. Die einzelnen Fasern sind hier in ihrem ungeordnet erscheinenden Verlauf gut verfolgbar. Die eingestreuten rundlichen Kerne entsprechen den Zellen über dem Nucleus caudatus, doch fehlen die länglichen, chromatinreichen Kerne. Das Ependym scheint keine zusammenhängende Schicht zu bilden, sondern liegt in mehrschichtigen, lockeren Zellansammlungen auf der Faserschicht.

Die Wand des dritten Ventrikels weist den größten Formenreichtum auf, besonders im Bereich der circumventrikulären Organe (Subfornikalorgan, Subcommissuralorgan). Sie stellen vielgestaltige Modifikationen des Ependyms und Subependyms mit speziellen, noch nicht völlig geklärten Funktionen dar und sollen im Rahmen dieser Arbeit nicht näher betrachtet werden.

Rostral der Massa intermedia bedeckt ein bandartiges, zellarmes und mit Wimpern ausgestattetes Ependym eine unaus-

gerichtete Gliafaserschicht, die nur gelegentlich Kerne des großen chromatinreichen Typs enthält. Eine geordnete Gliafaserschicht fehlt.

Im Bereich der Massa intermedia stellt sich der dritte Ventrikel auf Frontalschnitten in zwei übereinander liegenden Abteilungen dar. Über den Fasern des Fornix und der Stria medullaris thalami liegt allein ein kubisches Ependym. Sobald aber die Kerne des Thalamus und Hypothalamus nicht mehr durch Markfasern vom Ventrikel getrennt werden, erscheint ein dichtes und breites, zellarmes Gliafasernetzwerk unter dem Ependym. Dabei entsprechen die Ependymzellen sowohl im dorsal der Massa intermedia gelegenen Ventrikelteil als auch in den basalen Anteilen des unter der Massa intermedia gelegenen Ventrikellanschnitts dem bekannten kubischen Typ. An den dorsalen Seitenteilen dieses unteren Ventrikelteils ziehen jedoch von der Spitze pyramidenförmiger Ependymzellen lange Cytoplasmafäden in die graue Substanz und kreuzen dabei stellenweise eine ependymparallele Gliafaserschicht (Taf.VII, Abb. 1, 4). Diese sogenannten Tanycyten HORSTMANNs bilden mit ihrem gut anfärbbaren Cytoplasma eine deutliche Membrana limitans gliae interna.

Caudal des Chiasma opticum, im Bereich des Recessus infundibuli, ist auch in den Seitenteilen keine Gliafaserschicht nachweisbar. Dort findet man Nervenzellen direkt unter flachen, eng aneinander liegenden Ependymzellen (Taf.V, Abb. 2).

Caudal der Massa intermedia erscheint wieder eine breite, ungeordnete Gliafaserschicht, die von Tanycytenfortsätzen durchlaufen wird. Eine selbständige subependymale Gliazellschicht tritt also im gesamten Bereich des dritten Ventrikels nicht auf.

Der Aquädukt wird von einem Tanycytenependym ausgekleidet. Dessen basale Zellfortsätze kreuzen dabei senkrecht eine parallel zur Ependymreihe verlaufende Gliafaserschicht. Während diese basal stellenweise mächtige Schicht direkt dem Fasciculus longitudinalis dorsalis aufsitzt, wird sie in den

dorsalen Teilen der Seitenwand von einer einschichtigen Reihe unregelmäßig geformter Kerne unterlagert, so daß hier eine Dreischichtigkeit der periventrikulären Glia zu erkennen ist. Auf der Höhe der Commissura colliculi inferior wird dieses Prinzip bereits wieder zugunsten einer bloßen Gliafaserschicht verlassen. Der Boden des Aquäducts zeigt hier ein beetartiges Relief. Teilweise ragen arkadenartige Vorwölbungen in das Lumen (Taf.VII, Abb. 2). Das Dach des Aquäducts wird, vom Subcommissuralorgan ausgehend bis etwa in den Bereich der Commissura colliculi superior von der gefäßreichen "dorsal crest" eingenommen. Hier liegen unter einer dichten einschichtigen Lage zylindrischer Ependymzellen in der Gliafaserschicht viele großkernige Gliazellen. Sie ziehen in keilförmigem Verband in Richtung der Hirnoberfläche.

Sobald das Dach des Ventrikelsystems vom Velum medullare nasale gebildet wird, wird das Tanycytenependym durch große, chromatinarme Zellen ersetzt (Taf.VII, Abb. 3). Während hier und an den Seitenteilen des vierten Ventrikels eine breite, im Falle des Velum medullare auch streng ausgerichtete Gliafaserschicht sichtbar ist, fehlt diese in den basalen Abschnitten völlig. Dort zeigen die Ependymzellen mit ihren chromatinreichen, birnenförmigen Kernen eine gewisse Ähnlichkeit mit den Tanycyten des dritten Ventrikels und Aquäducts, doch besitzen sie nicht die charakteristischen basalen Fortsätze. Caudal werden alle Regionen der Ventrikelwand von flachkubischem Ependym bedeckt und die Gliafaserschicht nimmt an Dicke ab. Über der Lingula des Kleinhirns berühren sich Pia mater und Ependym ohne Zwischenschaltung einer Gliafaserlage.

Eine subependymale Gliazellschicht fehlt im gesamten Bereich des vierten Ventrikels. Auf die Verhältnisse im Bereich der Area postrema und der Foramina Luschkae soll nicht eingegangen werden.

b) Karyometrische Befunde

Voraussetzung einer sinnvollen statistischen Bearbeitung von Meßdaten ist, daß der Versuchsfehler der verwendeten Meßmethode möglichst klein ist. Dazu war zu prüfen, ob wiederholte Messungen desselben Kerns voneinander unbeeinflusste Ergebnisse liefern oder ob eine unbewußte Angleichung an vorausgegangene Messungen erfolgt.

Zu diesem Zweck wurde dieselbe Gruppe von zwölf Kernen von fünf Personen je zehn mal hintereinander gemessen. Bei der mit den erzielten Werten durchgeführten hierarchischen Varianzanalyse wurden die Summen der Abweichungsquadrate SAQ bestimmt und nach Division mit den zugehörigen Freiheitsgraden FG die Varianzen V errechnet. Die gefundenen Werte sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2

Varianzursache	FG	SAQ	V
zwischen Personen	4	186,066	46,517
zwischen Wiederholungen innerhalb der Personen	45	28,142	0,625
Rest	550	8209,750	14,927
Total	599		

Durch die Division $\frac{28,142}{8209,750}$ wurde ein F-Wert von 0,0419 gewonnen. Dieser F-Wert ist kleiner als der Tafelwert

$F(0,05; 45, 550) = 1,42$. Wiederholte Messungen eines Kernes werden also nicht von den vorausgegangenen Meßergebnissen beeinflusst und erhaltene Messungen sind mit jeder Wiederholung die gleichen.

Der Einfluß der Experimentatoren auf die Meßergebnisse wird durch den F-Wert $\frac{\text{Varianz zwischen den Personen}}{\text{Varianz des neuen Rests}}$ gemessen.

Da der neue Rest berechnet wird als

$\frac{8209,750 + 28,142}{595} = 13,845$ beträgt $F = \frac{46,517}{13,845} = 3,36$. Dieser F-Wert ist größer als der Tabellenwert für $F(0,05; 4, 595)$, so daß ein deutlicher Unterschied zwischen verschiedenen Personen besteht. Diese Varianz ist für die folgenden Berechnungen

unerheblich, da alle Messungen von derselben Person durchgeführt wurden. Beim Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den Befunden anderer Autoren bei gleicher Meßmethode muß diese Varianz jedoch in Rechnung gestellt werden.

Zur Charakterisierung der drei Gruppen und als Voraussetzung für die Wahl weitergehender statistischer Tests wurde der Verteilungstyp der Gruppen untersucht. Dabei wurde für jede Gruppe der χ^2 -test auf Normalverteilung durchgeführt. Es werden hier die unter der Hypothese der Normalverteilung erwarteten Häufigkeiten H_2 bestimmter Kerngrößen von den beobachteten Häufigkeiten H_1 subtrahiert. χ^2 ergibt sich dann als Summe des für jede Kerngröße berechneten Quotienten $\frac{(H_1 - H_2)^2}{H_2}$. Nur wenn diese Summe kleiner als der zugehörige Tafelwert ist, liegt eine Normalverteilung vor.

Für diesen Test wurden für jeden Hund und für jede der drei Gruppen folgende Werte berechnet:

n_i Stichprobenumfang

$\sum x_i$ Summe der Meßwerte

$\sum x_i^2$ Summe der quadrierten Meßwerte

$\bar{x}_i = \frac{\sum x_i}{n_i}$ Arithmetisches Mittel

$s_{xx} = \sum (x_i - \bar{x}_i)^2$ Quadrierte Abweichung vom Mittelwert

$s_i^2 = \frac{\sum s_{xx}}{n_i - 1}$ Varianz

s_i Standardabweichung

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3

0412051440-LEHMKLAUS

LEHMKLAUS

01.05.7

	A	X*A	S4X	S2	S	X	
MUND 1	4636	79033	5151	17.664	4.227	15.931	291
MUND 2	2933	36585	4479	17.390	4.241	11.332	253
MUND 3	1037	15351	1576	19.263	4.389	12.466	87
MUND 4	1946	34204	2137	17.519	4.186	16.146	123
MUND 5	2570	27923	2329	11.063	3.326	9.734	264
MUND 6	2210	35260	2026	13.782	3.712	14.986	143
MUND 7	2916	49226	4739	24.786	4.979	15.267	191
MUND 8	2503	31059	1537	6.833	2.614	11.429	226
MUND 9	2127	35877	4242	29.371	5.465	14.874	143
MUND 10	2083	34529	5639	36.547	6.045	13.980	149
MUND 11	1577	18353	1272	8.346	2.889	10.876	143
GRUPPE 0	26626	397418	46178	22.860	4.781	13.194	2013
MUND 1	3195	61797	2449	14.316	3.784	18.576	172
MUND 2	2093	38499	3454	27.953	5.278	16.744	123
MUND 3	2749	56381	4868	32.451	5.697	18.470	131
MUND 4	2520	53816	10320	71.173	8.436	17.260	146
MUND 5	1618	28592	2926	28.971	5.382	15.863	102
MUND 6	2453	39455	4329	25.319	5.032	14.291	172
MUND 7	2909	51353	3544	20.134	4.487	16.435	177
GRUPPE 1	17582	329894	34079	32.643	5.713	16.825	1045
MUND 1	2223	31207	2378	13.576	3.685	13.000	171
MUND 2	3910	99816	13443	76.378	8.739	22.090	177
MUND 3	3337	60005	1397	7.390	2.718	17.563	190
MUND 4	2931	54985	2920	17.804	4.219	17.764	165
GRUPPE 2	12471	246013	27258	38.429	6.231	17.640	703
TOTAL	56509	973325	122471	32.510	5.702	15.032	3766

Die errechneten χ^2 -Werte von 241,87 (Gruppe A), 186,88 (Gruppe B) und 111,11 (Gruppe C) überschreiten die kritischen χ^2 -Werte ($\alpha = 5\%$), so daß die Annahme einer Normalverteilung in den Gruppen zu verwerfen ist. Auch eine logarithmische Transformation hat keine Normalverteilung erkennen lassen.

Eine bei Betrachtung der Histogramme vermutete Überlagerung zweier Normalverteilungen ließe sich nur mit Hilfe einer Diskriminanzanalyse durchführen. Dazu ist jedoch die Voraussetzung wenigstens zweier Meßdaten für jeden Kern nicht erfüllt. Es wurden nämlich ausschließlich die Kernflächen gemessen.

Um festzustellen, ob und in welchem Maße das Lebensalter die Kerngröße beeinflusst, wurde der Korrelationskoeffizient r nach PEARSON für die Gruppe der gesunden Hunde berechnet. Verwendet man die Formel

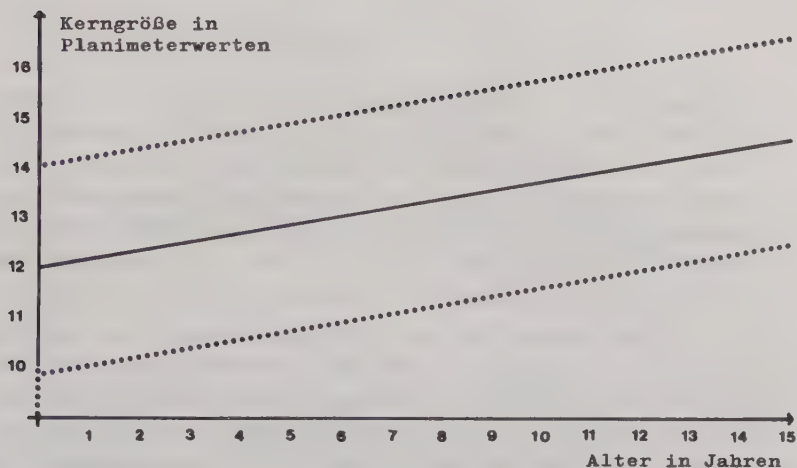
$$r = \frac{\sum (x_i - \bar{x}) (y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 \sum (y_i - \bar{y})^2}}$$

so ergibt sich $r = 0,441$ und es besteht demzufolge nur eine schwache Korrelation zwischen Alter und Kerngröße (HOSEMAN, 1949). Da die Zufallshöchstwerte (3 σ -Äquivalente) für $n = 11$ mit 0,806 größer als der beobachtete Korrelationskoeffizient $r = 0,441$ ist, kann also eine Abhängigkeit der Kerngröße vom Lebensalter als nicht gesichert gelten.

Die lineare Regressionsgleichung von y_{Kern} auf x_{Alter} in Monaten lautet: $y = 12,054 + 0,01487 x$. Dabei beträgt die Streubreite $s = 2,14$. Der Regressionskoeffizient $b = 0,01487$ gibt dabei an, um wieviel y im Durchschnitt zunimmt, wenn x um 1 ansteigt.

Die Regressionsgerade mit der zugehörigen Streubreite ist in Abb. 3 wiedergegeben.

Abb. 3



Nachdem das Alter also keinen Einfluß auf die Kerngröße hat, konnten die drei Gruppen miteinander verglichen werden, obwohl sie nicht denselben Altersaufbau haben. Da ferner die Nichtnormalität einer Verteilung nur eine geringe Auswirkung auf den F-Test hat (SCHEFFÉ, 1964), wurde eine einfache Varianzanalyse zum Vergleich der Gruppen durchgeführt, wobei sich folgende Werte (Tab. 4) ergaben:

Tabelle 4:

Varianzursache	FG	SAQ	V
zwischen den Gruppen	2	14956	7478,24
innerhalb der Gruppen	3763	107445	28,5530
Total	3765	122401	32,5103

Da sich die Schätzwerte für die Varianzanteile bei $\bar{n} = 1131,73$ als $s_0^2 = 28,55$ und $s_1^2 = 6,58$ ergeben, beträgt $F = 261,91$ nach der Formel

$$F = \frac{s_0^2 + \bar{n} s_1^2}{s_0^2} = \frac{7478,24}{28,5590}$$

Dieser Quotient ist nur dann F-verteilt, wenn die Streuung zwischen den Gruppen (s_1^2) gleich Null ist. Mit zunehmender Größe von F steigt somit die Wahrscheinlichkeit, daß das geprüfte Material aller drei Gruppen nicht aus derselben Grundgesamtheit stammt. Unser F-Wert von 261,91 überschreitet den kritischen Wert ($\alpha = 1\%$) von 4,60, womit die Gruppen nicht der gleichen Gesamtheit angehören können.

Um die Signifikanz der Differenz zwischen den Gruppenmittelwerten zu prüfen, wurde der DUNCAN-Test durchgeführt. Ihm zufolge gilt ein Unterschied zwischen den Mittelwerten zweier Gruppen dann als gesichert, wenn ihre Differenz die im Test für eine bestimmte Sicherheitswahrscheinlichkeit berechnete Grenzdifferenz R_p überschreitet. Wie die Vergleiche mit der untenstehenden Tabelle 5 zeigen, ist das bei allen Gruppenvergleichen der Fall. Die Differenz 0,815 zwischen den Mittelwerten der Gruppen B und C überschreiten die Grenzdifferenz von 0,623 nur wenig. Das ist auch durch direkten Vergleich der Mittelwerte leicht erkennbar.

Der zur Überprüfung dieses Ergebnisses herangezogene multiple t-Test ergab als Grenzdifferenz $D = 0,575$. Sie wird ebenfalls stets überschritten.

Es läßt sich somit zusammenfassend sagen, daß sich alle drei Gruppen voneinander signifikant unterscheiden ($\alpha = 1\%$). Die durchschnittliche Kerngröße nimmt also von der gesunden Gruppe über die der Encephalitiden zur Tumorgruppe zu.

Tabelle 5: DUNCAN-Test

Gruppe	Mittelwert	p	q	R_p
C	17,640			
B	16,825	2	2,772	0,623
A	13,194	3	2,918	0,656

Die Kernklassenverteilungen sind in den Abb. 4 und 5 in Form von Karyogrammen wiedergegeben.

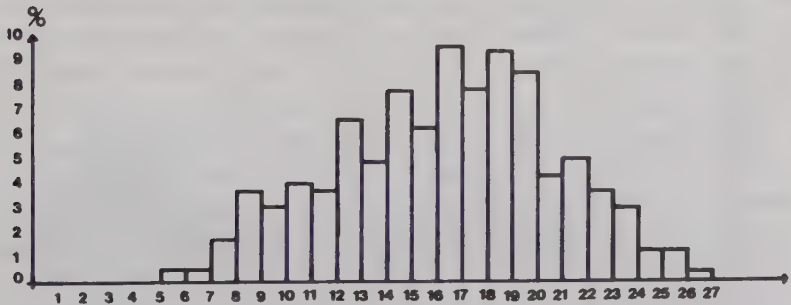
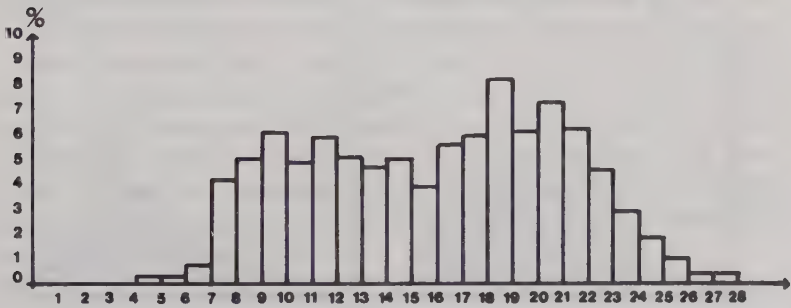
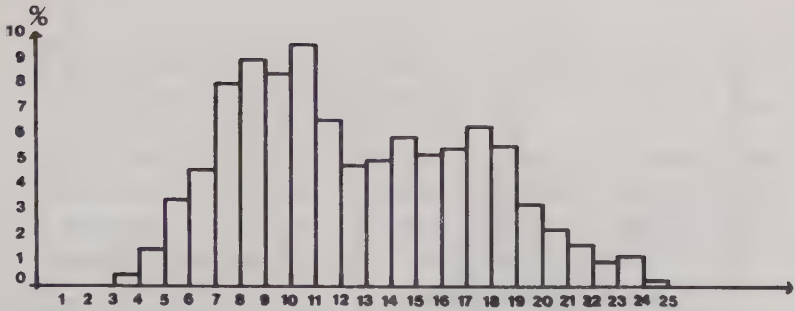


Abb.4: Karyogramme subependymaler Zellen der Gruppen A, B und C (von oben nach unten).
Abszisse = Planimetereinheiten.

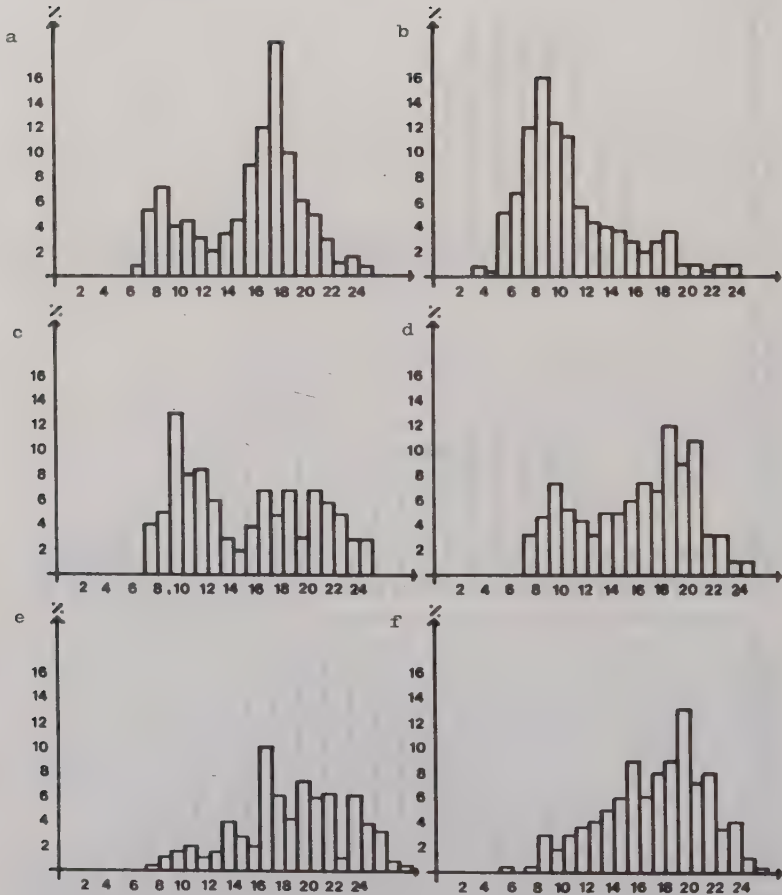


Abb. 5: Karyogramme subependymaler Zellen bei einzelnen Hunden (a = Hund 1, b = Hund 2 der Gruppe A; c = Hund 5, d = Hund 7 der Gruppe B; e = Hund 3, f = Hund 4 der Gruppe C)
Abszisse = Planimetereinheiten.

IV. DISKUSSION

- - - - -

1.) Zur Morphologie der periventrikulären Glia des Hundes im Vergleich zu anderen Spezies.

Auf Grund der vorliegenden Ergebnisse kann festgestellt werden, daß zur Zeit der Geburt, mit Ausnahme der Lateralwand der Seitenventrikel, alle Matrixanteile aufgebraucht sind. Am ersten Lebenstag liegt in diesem Hirnareal bei Ratte und Hund noch eine einheitliche Population subependymaler Zellen mit kleinen chromatinreichen Kernen vor. Während beim zwei Tage alten Hund noch keine Änderung des Zellbildes beobachtet wird, haben sich bei Ratte und Maus am dritten Tag bereits die - zu einem späteren Zeitpunkt auch beim Hund bekannten - hell- und dunkelkernigen Formen entwickelt (SCHACHENMAYR; SMART). Bei Hund und Ratte ist zu diesem Zeitpunkt das Ependym über dem Hippocampus bereits einschichtig und im dritten Ventrikel sind die späterhin charakteristischen lokalen Unterschiede angedeutet.

Die für die dorsalen Seitenwandabschnitte des hypothalamischen Teils des dritten Ventrikels typischen Tanycyten, die beim Hund auch im Aquädukt vorkommen, werden zwar bei der Ratte beschrieben, nicht jedoch für Katze oder Mensch erwähnt.

Dagegen weist JAHN als erster auf das Vorkommen eines gekammerten Ependymtyps beim Menschen hin, der auch in der vorliegenden Untersuchung beim Hund in der Lateralwand des Vorderhorns angetroffen wurde. Während JAHN breite protoplasmatische Stränge, die zu kernfreien Stellen der Ependymleiste ziehen, als Plasmareste ausgefallener Zellen ansieht, dürfte nach unserer Meinung die Ursache hierfür eher eine Ablösung von Ependymzellen aus dem Zellverband sein. Die Kerne würden - wie Taf. II, Abb. 2 zeigt - innerhalb ihres Zelleibes ("protoplasmatische Stränge" JAHNs) basalwärts wandern. Ob diese Zellen nun hier bleiben oder sich völlig aus dem Verband lösen, bleibt ungeklärt. Man könnte in Anbetracht der Entwicklungsgeschichtlichen und ultrastrukturellen Verwandtschaft

von Ependymzellen und Astrocyten eine solche Umwandlung diskutieren. Es wäre denkbar, daß auf diese Weise die von OPALSKI beschriebenen Übergangszellen, die morphologisch zwischen Ependymzellen und Astrocyten stehen, entstehen könnten. Die Vorstellung JAHNS von kernlosem Cytoplasma als Stützsubstanz im Ependymverband ist jedoch fraglich.

Demgegenüber spricht vieles für JAHNS Annahme, die gekammerte Ependymform sei an resorptiven oder sekretorischen Aufgaben beteiligt. Interessant ist dabei die Regel, daß das gekammerte Ependym sich überall dort ausbildet, wo grane Substanz - höchstens durch eine schmale Lage von Markfasern getrennt - an die Ventrikel grenzt. Dort dringen aber nach FLEISCHHAUER (1960) verschiedene Farbstoffe schneller als über weißer Substanz ein. Nun konnte FLEISCHHAUER zwar ein langsames Eindringen mit dem Fehlen einer deutlich abgrenzbaren, subependymalen Faser- und Zellschicht korrelieren, nicht jedoch ein schnelles Eindringen auf das Vorkommen dieser Schichten zurückführen. Möglicherweise spielt hier das von ihm nicht beschriebene gekammerte Ependym eine Rolle.

Vergleicht man die beim Hund gefundenen lokalen Modifikationen der periventrikulären Glia mit den Verhältnissen bei Ratte, Katze und Mensch, so fallen auch hinsichtlich der subependymalen Gliafasern und Gliazellen einige Unterschiede auf. Während bei der Ratte eine Gliafaserschicht stets fehlt, kommt sie bei Hund, Katze und Mensch stellenweise vor. Im Gegensatz zum Menschen kann beim Hund keine strenge Trennung der beiden Schichten durchgeführt werden. Vielmehr sind wenige Gliazellen in die örtlich wechselnd breite Faserschicht eingebettet. Im dritten und IV. Ventrikel fehlt die subependymale Gliazellschicht völlig. Im Seitenventrikel gleichen sich die Verhältnisse bei Hund und Katze weitgehend. Nur eine Aufteilung der lateralen Vorderhornwand in dorsale und ventrale dreischichtige Abschnitte und einen einfachen Ependymbelag in den mittleren Abschnitten trifft für den Hund nicht zu.

2.) Zur Frage der statistischen Auswertung in Hinsicht auf das Vorkommen einer oder mehrerer Zellarten im Subependym.

Ziel der Karyometrie ist es, aus dem Vergleich von Kerngrößen Anhaltspunkte für die Zugehörigkeit von Kernen zu festen Gruppen zu liefern oder Aussagen über deren Reaktion auf bestimmte Einflüsse zu ermöglichen.

Die Größe des Kern hängt primär von seinem Chromosomengehalt ab. Trotzdem kann man nicht direkt vom Kernvolumen auf die Chromosomenzahl oder den Histon- und DNS-gehalt des Kernes schließen, da im Rahmen einer erhöhten Zellaktivität die Syntheserate von nichtchromosomalen Proteinen (Nicht-Histon-Proteinen) und von RNS ansteigt. Wenn bei der daraus resultierenden Kernvergrößerung eine kritische Grenze überschritten wird, kommt es zur Kernteilung. Auch dabei ergeben sich gesetzmäßige Änderungen des Kernvolumens. Damit ist jede Verschiebung des Kernvolumens einer Zellart auf eine mitotische Aktivität sowohl physiologischer als auch pathologischer Art oder eine Änderung des Funktionszustandes zurückzuführen.

Die Kerngröße kann außerdem von individuellen Eigenschaften, wie Alter und Geschlecht abhängig sein. Deshalb können nur größere Meßreihen brauchbare Ergebnisse liefern. Da die Genauigkeit statistischer Tests mit zunehmender Beobachtungszahl steigt, liegt es nahe, Tiere der gleichen Art in einer Gruppe zusammengefaßt auszuwerten. Die dabei gewonnenen Ergebnisse lassen einen statistisch signifikanten Unterschied (t-Test) bei jeder der folgenden Paarungen erkennen: Gesund - Encephalitis, Gesund - Tumor und Encephalitis - Tumor.

Die Kerngrößenverschiebungen zwischen Subependymzellen gesunder Tiere und Tiere mit Encephalitis bzw. Gehirntumor entsprechen den Befunden bei brachycephalen Rassen (STAVROU et al.). Bei dolichocephalen Hunden weist die Statistik auch eine deutliche Vergrößerung subependymaler Zellen bei Gliomen im Vergleich zur Gruppe Encephalitis auf.

Bei diesen Hunderassen kommt das Nichtvorliegen einer Normalverteilung der Gruppen besonders zum Ausdruck, so daß ein direkter Vergleich mit den an brachycephalen Hunden gewonnenen Ergebnissen erschwert ist. Wie die Histogramme einzelner Hunde der eigenen Untersuchungsreihe (Abb. 5) zeigen, ergeben sich in den Gruppen A und B nur in seltenen Fällen angenäherte Normalverteilungen. Weitaus häufiger erscheinen zwei Maxima mit den zugehörigen Verteilungen, die durch Überlagerung die jeweilige Gesamtverteilung entstehen lassen. In der Gruppe der gesunden Hunde liegt das erste Maximum stets bei 8-10 Planimeterwerten, das zweite meist bei 16-18. Prinzipiell findet man bei brachycephalen Hunden die gleichen Verhältnisse. Geringe Abweichungen sind durch die individuell verschiedenen Meßfehler bedingt. Während die Maxima innerhalb einer Gruppe annähernd konstant bleiben, schwanken die ihnen entsprechenden Meßhäufigkeiten in hohem Maße. Da nun das zweite Maximum größer, gleich oder kleiner als das erste Maximum sein kann, darf nicht erwartet werden, daß bei der Zusammenfassung verschiedener Verteilungsformen einzelner Hunde eine gemeinsame Normalverteilung gefunden wird. Während das bei der Gruppe A der dolichocephalen Hunde auch nicht der Fall ist, wurde bei brachycephalen Hunden wohl zufällig eine Normalverteilung erzielt. Wie die Abbildung dieser merklich linksschiefen Verteilung (STAVROU et al.) zeigt, ähnelt sie stark der nichtnormalverteilten Gruppe der gesunden dolichocephalen Hunde.

Die Hypothese zweier Verteilungen bei jedem Hund läßt sich im Gegensatz zur Annahme einer Verteilung statistisch nicht widerlegen. Andererseits kann sie aus versuchstechnischen wie auch statistischen Gründen nicht bewiesen werden. Deshalb ist allein eine biologische Erklärung heranzuziehen.

Zwei Kernverteilungsformen innerhalb eines engumgrenzten Körperbezirks können durch zwei völlig verschiedene Zellarten oder durch verschiedene Ploidiestufen einer Zellart bedingt sein. Da nicht anzunehmen ist, daß sich alle Zellen gleicher Art oder Ploidiestufe zur selben Zeit ausschließlich in zwei

extremen Funktionsstadien befinden, kann eine Aufsplitterung in zwei Verteilungen nicht auf funktionelle Unterschiede zurückgeführt werden. Die Schwankungen des Funktionsstadiums würden allein eine Streuung um einen Mittelwert bedingen.

Auch die kurz vor Mitosen auftretende Verdoppelung der Chromosomenzahl kann nicht zu einem zweiten Gipfel führen, d.h. die im Verhältnis zur Gesamtzahl der Zellen geringe Mitosehäufigkeit könnte bestenfalls eine geringe Rechtsverschiebung der Verteilung hervorrufen. Bedenkt man, daß nichts über das Vorkommen eines unterschiedlichen Chromosomengehalts bei Gliazellen bekannt ist (RATHER, 1958), bleiben zwei verschiedene Zellarten zumindest vorläufig die einzige Erklärung für unsere zweigipflige Verteilung. Eine endomitotisch erfolgte Polyploidisierung kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Cytophotometrische Untersuchungen könnten hier Klarheit bringen.

Nach lichtmikroskopischen Untersuchungen von FISCHER kommen im Subependym über dem Nucleus caudatus drei Zellarten vor. Entsprechend den eigenen Befunden werden neben großen chromatinarmen Kernen zwei dunkelkernige Formen unterschieden. Die individuell wechselnde relative Häufigkeit der einzelnen Zellarten bedingt nun unterschiedlich hohe Maxima bei den verschiedenen Hunden. Dadurch wird auch deutlich, daß weder bei einzelnen Hunden noch bei einer ganzen Gruppe nur eine Normalverteilung erwartet werden darf. Vielmehr ist an drei Verteilungen zu denken. Daß diese nicht nachweisbar sind, läßt sich unschwer auf die geringe Zahl von 88 bis 291 Kernmessungen bei Hunden der Gruppe A erklären. Der im Verhältnis zur großen hellkernigen Zellform nur geringe Größenunterschied zwischen den beiden dunkelkernigen Zellen erlaubt keine Aufteilung der Histogramme in drei Normalkurven. Vielmehr könnte man sich das den geringen Kernvolumina entsprechende Maximum als gemeinsames Maximum beider Zelltypen vorstellen. Es ginge zu weit, aus einem Maximum die Identität beider Zellarten folgern zu wollen. Man könnte zwar die unterschiedliche Form der dunklen Kerne durch eine verschiedene Schnittrichtung erklären, würde dabei jedoch deren ver-

schiedenen Chromatingehalt außer acht lassen.

Auch elektronenmikroskopisch lassen sich drei Zelltypen - Astrocyten, Mikroglia und "subependymal plate cells"-differenzieren. Wenn auch durch Histologie und Karyometrie das Vorkommen mehrerer Zellformen im Subependym nachgewiesen ist, bleibt die Zuordnung zu bekannten, gut ausdifferenzierten Zellarten unmöglich.

Würden sich die runden, dunkelkernigen Zellen als Oligodendrocyten des Fasciculus subcallosus erweisen, so würde dadurch das relativ häufigere Vorkommen großer, heller Kerne in der Medialwand der Seitenventrikel (FISCHER) erklärt werden. Das Vorkommen dieser Zellen in den Vorwölbungen unter dem Ependym läßt die Schlußfolgerung, es handele sich um Oligodendrocyten, nicht zu, da solche Zellansammlungen kaum einem geordnet verlaufenden Faserzug zuzuschreiben sind. Somit bleibt nach den in der vorliegenden Untersuchung angewandten Färbemethoden die Frage des Zelltyps der dunklen runden Zellen offen. Die Interpretation CAMMERMEYERS, es handele sich bei dunklen Zellen um fixationsbedingte Pyknosen, ist auf Grund des Kernbildes unwahrscheinlich. Die großen, chromatinarmen Zellen dürften den Astrocyten nahe stehen. Licht-, elektronenmikroskopische und histochemische Befunde lassen erkennen, daß subependymale Zellen zumindest teilweise weitgehend undifferenziert sind.

3.) Das Verhalten des Subependyms bei entzündlichen und neoplastischen Hirnprozessen.

Die beim Vergleich der Gruppenmittelwerte statistisch festgestellte Kernvergrößerung subependymaler Zellen bei Encephalitis ist zum größeren Teil auf das häufigere Vorkommen des großkernigen Zelltyps zurückzuführen. Im Gegensatz zur Gruppe A überragt jetzt dessen Maximum deutlich das der kleineren Kernformen. Nach FISCHER ist das Vorherrschen großer hellkerniger Zellen im Subependym bei Encephalitis typisch. Wie die Histogramme einzelner Hunde dieser Gruppe zeigen (Abb. 5c), können durchaus auch einmal

mehr kleine Kerne vorkommen. Das darf nicht überraschen, da die Reaktion des Subependyms sicher entsprechend der Virulenz und Einwirkungsdauer des Erregers verschieden sein wird. Ob das vermehrte Auftreten großkerniger Zellen auf eine Proliferation subependymaler Zellen oder eine Einwanderung aus anderen Hirnarealen zurückzuführen ist, bleibt letztlich ungeklärt. Aus autoradiographischen Untersuchungen ist eine Bewegung neuroektodermaler Zellen ins Subependym nicht bekannt, eine Proliferation subependymaler Zellen jedoch bei vielen Tierarten nachgewiesen. Das gegenüber gesunden Kontrolltieren häufigere Vorkommen großkerniger Zelltypen bei Encephalitis widerspricht der Hypothese SMARTs, es handele sich bei den Proliferationsvorgängen im Subependym um einen "blinden Kreislauf", bei dem nur die im Subependym zugrunde gegangenen Zellen ersetzt werden. Von anderer Seite (ALTMAN, 1966a; LEWIS, 1968a) wird demgegenüber immerhin angenommen, daß neugebildete Zellen das Subependym verlassen. Dafür spricht auch das von uns bestätigte Auftreten der von FISCHER zuerst beschriebenen hellkernigen, subependymalen Proliferate im Nucleus caudatus.

Eine weitere Ursache des erhöhten Mittelwertes der Gruppe B dürfte in einer Vergrößerung aller subependymaler Zellkerne liegen. Wie die hypothetische Aufteilung des Gesamtverteilungsbildes in zwei Normalverteilungen erkennen läßt, liegen die Medianwerte, die weitgehend mit den Modalwerten übereinstimmen, in der Gruppe A bei 8-10 und 16-18 Planimeterwerten, in der Gruppe B dagegen bei 9-11 und 19-21 Planimeterwerten. Dieser allgemeine Volumenzuwachs kann durch Wasseraufnahme in Cytoplasma und Kern bedingt sein (im Sinne des funktionellen Kernödems, BENNINGHOFF, 1949). Darüber hinaus muß an eine vermehrte Proteinsynthese der funktionell aktivierten Subependymzellen gedacht werden.

Eine Steigerung der Proteinsynthese spielt sicher auch bei der allgemein gültigen Kernvergrößerung in malignen Tumoren eine gewisse Rolle. Wichtiger dürfte jedoch die Erhöhung der Chromosomenzahl sein. Durch den gleichzeitigen

Ablauf von Mitosen und Amitosen ergeben sich die verschiedensten Kerngrößen und damit bei der statistischen Auswertung eine gegenüber dem vergleichbaren Ausgangsgewebe etwa auf das Doppelte erhöhte Standardabweichung (PALKOVITS u. FISCHER, 1968).

Faßt man die in der vorliegenden Arbeit untersuchten ZNS-Tumoren in einer Gruppe zusammen, so ergeben sich entsprechend gegenüber gesunden und reaktiven Vergleichspopulationen eine erhöhte Standardabweichung (6,27 gegenüber 4,78 und 5,71) und statistisch signifikante Kerngrößenunterschiede. Obwohl dies den Ergebnissen bei brachycephalen Hunden entspricht, können, wie auch dort, daraus keine Schlüsse auf eine Beteiligung des Subependyms bei der Tumorentstehung gezogen werden. Wenn auch eine gegenüber dem normalen Subependym auf das Doppelte erhöhte Standardabweichung für unseren Fall nicht gefordert werden muß - das Subependym wäre ja nur präblastomatös verändert - überrascht doch der Vergleich der Standardabweichungen einzelner Hunde mit den Vergleichstieren der Gruppen A (gesund) und B (Encephalitis). Die Werte für die Hunde 1, 3 und 4 (Gruppe C) liegen sämtlich unter den Standardabweichungen der Gruppe gesunder Hunde. Die hohe Standardabweichung des Hundes 2 von 8,74 bedingt allein die erhöhte Standardabweichung unserer Tumorgruppe. Zunächst könnte man die extrem großen Subependymzellen ($\bar{x} = 22$) dieses Falles in Beziehung zu dem in der Nähe liegenden Tumor bringen und eine Auswanderung dieser Zellen ins Tumorgebiet für möglich halten. Ein Vergleich mit einzelnen Entzündungsfällen, bei denen ähnlich große Standardabweichungen auftreten (Hund 4 der Gruppe B, $s = 8,43$), läßt diese Vermutung jedoch unwahrscheinlich werden. Wie man weiterhin bei der Aufschlüsselung der Einzelfälle erkennt, streuen die durchschnittlichen Kerngrößen um Mittelwerte von 13 bis 17,8. Diese Werte entsprechen weitgehend den bei Entzündungen gefundenen mittleren Kerngrößen.

Die Einzelhistogramme zeichnen sich, mit Ausnahme des

Falles 1, durch eine ausgeprägte Rechtsschiefe aus, die durch ein Überwiegen des großen, hellkernigen Zelltyps erklärbar ist. Die Ursachen dafür dürften in einer tumorinduzierten Aktivitätssteigerung subependymaler Zellen zu suchen sein. Die dabei ablaufenden zellulären Vorgänge wurden schon bei den Encephalitisfällen angedeutet.

Um festzustellen, ob infolge einer gesteigerten Aktivität bereits eine Polyploidisierung eingetreten ist, wären cytophotometrische Untersuchungen notwendig. Wenn auch keine absolute Parallelität zwischen Kerngröße und DNS-Gehalt besteht, darf doch auf Grund der relativ geringen Kernklassenverschiebung angenommen werden, daß zumindest nicht viele Kerne eine solche Polyploidisierung durchgemacht haben.

Die Schwierigkeit, Zellgröße und Zelltransformation mathematisch zu korrelieren, ergibt sich aus den verschiedenen Tumorarten und ihren ungleichen Differenzierungsstufen. Damit fehlt auch ein allgemein gültiger "Blastomkoeffizient" (PALKOVITS u. FISCHER).

Wie der Unterschied zwischen Hund 1 und den Hunden 2-4 der eigenen Gruppe C zeigt, gilt diese Feststellung auch für die vorliegende Untersuchung, wie es für vier biologisch verschiedenwertige Gliomarten zu erwarten ist.

Während in unserer Gruppe C kein Oligodendrogliom vorkommt, setzte sich die Tumorgruppe der brachycephalen Hunde in den Untersuchungen von STAVROU et al. vorwiegend aus Oligodendrogliomträgern zusammen. Damit ist bei einem Vergleich der beiden Gruppen Vorsicht geboten. Nur das häufigere Vorkommen großer subependymaler Kerne bei Hirntumoren darf als gemeinsames Merkmal bei beiden Rassegruppen angenommen werden.

4.) Über die Gliomdisposition brachycephaler Hunderassen.

Da sich nach dem Bild der Gruppenhistogramme weder Unterschiede zwischen entsprechenden Gruppen noch zwischen encephalitis- bzw. tumorbedingten Kernklassenverschiebungen dolichocephaler und brachycephaler Hunde ergeben, kann durch karyometrische Untersuchungen die Gliomdisposition brachycephaler Rassen nicht erklärt werden.

Auch aus dem Vergleich des morphologischen Bildes des Subependyms zwischen brachycephalen und dolichocephalen Rassen läßt sich kein Anhaltspunkt für diese Disposition gewinnen.

Zu bedenken bliebe, ob die Gliomdisposition der Boxer nur ein Ausdruck der allgemein bekannten Tumordisposition (LECHNER, 1958; MÜLLER, 1964) dieser Rasse ist. So hat LECHNER festgestellt, daß im Münchener Institut in den Jahren 1952-1957 42,1 % der seziierten Boxer mit Tumoren behaftet waren und damit an erster Stelle einer Rangfolge der Häufigkeit spontaner Tumoren bei verschiedenen Hunderassen standen. Diese Zahl deckt sich auffällig mit dem Anteil von 41,8 % aller Hirntumoren beim Hund, die SCHIEFER et al. für 1957-1968 am gleichen Institut für den Boxer beschreiben.

Die bisher bekannten Daten über die Morphologie des Subependyms beim Hund erlauben weder endgültige Aussagen über seine Rolle bei der Tumorentstehung dieser Art noch bei der des Menschen. Bei beiden ist durch morphologische Untersuchungen der niedere Differenzierungsgrad subependymaler Zellen erwiesen.

5.) Subependym und Tumorentstehung beim Menschen und verschiedenen Tierspecies.

Da morphologisch eine weitgehende Übereinstimmung zwischen dem Subependym der Nager und dem höherer Säuger besteht, darf der bei niederen Säugern auch mit histochemischen Methoden festgestellte niedere Differenzierungsgrad

bis zum Vorliegen spezieller Untersuchungen als allgemein gültiges Prinzip angesehen werden. Dem subependymalen Glialager fehlen weitgehend die Enzyme der Atmungskette und des Tricarbonsäurezyklus. Da andererseits eine hohe Aktivität der Glycogenphosphorylase zu verzeichnen ist, dürfte das Subependym seinen Energiebedarf weitgehend über die Glycolyse decken (FRIEDE, 1961). Dafür spricht auch der von HAYMAKER et al. (1970) beobachtete hohe Glycogengehalt subependymaler Zellen. SHIMIZU et al. (1957) vermuten, daß die anaerobe Glycolyse als Energielieferant fungiert. Das würde den Verhältnissen im embryonalen Zentralnervensystem entsprechen (SPERRY, 1955, zit. nach BLAKEMORE). Nun ist auch bekannt, daß dieser Stoffwechselweg bei allen Tumoren, auch den Gliomen, eine bedeutsame Steigerung erfährt. Vergleicht man aus dieser Erkenntnis das Enzymmuster des Subependyms mit den bekannten biochemischen und histochemischen Daten menschlicher und tierexperimenteller Gliome (MASPES u. PAOLETTI, 1968; STAVROU, 1969; BROTCCHI u. GEREBTZOFF, 1970), so ergibt sich eine überraschende Übereinstimmung. Einzige Differenz ist die nur geringe LDH-Aktivität im Subependym der 16 Tage alten Ratte (SCHACHENMAYR). Sie erscheint jedoch bei der zu diesem Zeitpunkt allgemein beobachteten niederen Enzymaktivität nicht im Widerspruch zur Annahme eines vorwiegend anaeroben Stoffwechsels des Subependyms zu stehen. Auch Gliome zeigen ja eine, wenn auch gegenüber gesundem Nervengewebe merklich verminderte aerobe Oxydation über den Citronensäurezyklus (MASPES u. PAOLETTI).

Es erscheint heute noch verfrüht, aus den Übereinstimmungen im Enzymmuster eine Theorie der Tumorentstehung aus dem Subependym aufzubauen. Immerhin könnte man im Metabolismus des Subependyms den "Faktor der Gewebedisposition" sehen, der nach ZÜLCH (1956) zusammen mit dem "allgemeinen Faktor der Konstitution" für die Entstehung von Gliomen verantwortlich ist.

Nach den vorliegenden histochemischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen sind die subependymalen Zellen

wie bereits erwähnt, als weitgehend undifferenziert anzusehen. Dafür spricht auch ihr bei der Ratte festgestellter kurzer Generationszyklus (LEWIS, 1968). Solche Zellen liefern nach BÜCHNER (1966) während der Organogenese wie auch im reifen Organismus in sogenannten Indifferenzonen laufend notwendiges neues Zellmaterial. Bei der experimentellen Cancerisierung von Epidermis und Vormagenschleimhaut der Ratte treten z.B. DNS-Verdoppelungen und Mitosen nur in der Indifferenzzone auf.

Wenn BÜCHNER auch für das Zentralnervensystem das Vorkommen von Indifferenzonen mit dem Hinweis auf den Verlust der Teilungsfähigkeit von Ganglienzellen verneint, so darf doch auf Grund der weiter oben genannten Befunde das subependymäre Glialager zumindest als Indifferenzzone der Gliazellen angesehen werden. Gliome würden dann analog den Vorgängen an Epidermis und Magenschleimhaut aus dieser Indifferenzzone hervorgehen. Deutet man nun diese Zone als eine Lage fehlerhaft liegengebliebener Embryonalzellen, so wären aus diesen hervorgehende Tumoren entsprechend der COHNHEIMschen Theorie als dysgenetische Geschwülste aufzufassen. OSTERTAG (1936) führt die Hemisphärentumoren auf das Keimmaterial der Umschlagsstellen der Seitenventrikel zurück. GLOBUS u. KUHLENBECK bringen einige Gliome mit dem Subependym des Vorderhorns und an beiden Enden des Sulcus terminalis in Verbindung ("Spongioblastoma ependymale"). Nach HENSCHEN (1955) sind die Gliome des Septum pellucidum häufig polare Spongioblastome vom Zelltyp der subependymären Glia. Einen direkten Zusammenhang mit dem Subependym aller Ventrikelabschnitte zeigen nur wenige Gliome. HENSCHEN bezeichnet sie synonym als "subependymale Astrocytome" und "Spongioblastome vom Typus der subependymalen Art". ZÜLCH (1956, 1958) leitet generell alle Spongioblastome von der reifen subependymalen Glia ab und schlägt für sie den Namen "Subependymom" vor. Die von GLOBUS u. KUHLENBECK beschriebenen Formen des Spongioblastoma ependymale ordnet er dagegen größtenteils den echten Ependymomen zu. KERSTING (1968) deutet seine Beobachtungen an Kleinhirnaströcytomen

(Spongioblastom nach ZÜLCH) auch im Sinne einer Entstehung aus dem Subependym.

Nach NOETZEL (1956) und DAVID (1970) gehen die Ependymome nicht nur von Ependymzellen, sondern auch von der subependymalen Glia aus. Obwohl dafür keine Begründung angegeben wird, erscheint diese Möglichkeit in Anbetracht der engen histogenetischen Verwandtschaft von Ependym und Subependym nicht unwahrscheinlich. Daß in Ependymomen häufig Astrocyten vorkommen, kann als Stütze für einen subependymalen Ausgangspunkt dieser Gliome gelten (ZÜLCH, 1968). Außerdem sind auch bei nichttumorösen Prozessen (Ependymitis granularis) Ependym und Subependym gleichermaßen beteiligt. Interessant ist dabei ein von RUSSELL u. RUBINSTEIN (1971) mitgeteilter Fall multipler Subependymome im vierten Ventrikel nach vorausgegangener Ependymitis granularis. In ihrem Lehrbuch ordnen sie die Subependymome (SCHEINKER, 1945) den Ependymomen zu. Sie werden von ihnen als Ruhestadien benigner Tumoren oder als Hamartome angesehen. Letzteres gilt nach ihnen und ZÜLCH (1958) besonders für die subependymären Astrocytome von ROUSSY u. OBERLING (1931), die meist eine Teilmanifestation der tuberösen Sklerose sind.

Während alle genannten Autoren einzelne Tumore bzw. Gehirnregionen in Bezug zur subependymalen Glia setzen, unterteilt MASSON (1955) alle Gliome in zwei Gruppen. Entsprechend ihrer typisch embryonalen Zellform sieht er im Medulloblastom, Spongioblastom, Ependymom, Oligodendrogliom und Astroblastom rein dysgenetisch entstandene Tumorformen, während er für das Astrocytom und Glioblastoma multiforme auch eine andere Entstehungsweise für möglich hält.

Nach KERNOHAN u. SAYRE (1952) sollen sich jedoch alle neuroektodermale Tumoren von ausgereiften Zellen ableiten und das unterschiedliche Zellbild verschiedener Gliome nur Ausdruck einer mehr oder weniger ausgeprägten Entdifferenzierung dieser ausgereiften Zellen sein.

In der Zellkultur gleichen neoplastische Gliazellen

nicht den ihnen entsprechenden embryonalen Formen (KERSTING). Weiterhin ist der Beweis für eine dysontogenetische Entstehung von Hirngeschwülsten erst dann geführt, wenn in einer embryonal verlagerten Zellpopulation eine Umbildung zu Geschwulstzellen beobachtet werden könnte (ZÜLCH, 1956). Da heute die Theorie einer dysontogenetischen Entstehung der Gliome nicht mehr vorbehaltlos vertreten wird (ZÜLCH, 1968; KERSTING; RUSSELL u. RUBINSTEIN), kann die gliomspezifische Bevorzugung gewisser Hirnregionen bei Mensch und Tier nicht so ohne weiteres auf liegengebliebene embryonale Zellen zurückgeführt werden.

ZÜLCH (1956) leitet aus dem Auftreten eines Vorzugs-sitzes der Mehrzahl aller Hirngeschwülste die Existenz eines örtlichen Faktors der Gewebedisposition ab, der zusammen mit dem allgemeinen Faktor der Konstitution bei der Entstehung von Hirntumoren beteiligt ist.

Vielleicht könnte durch eine verhältnismäßig geringe lokale Disposition der menschlichen subependymalen Glia der Seitenventrikel auch das seltene Vorkommen von Spongioblastomen in diesem Bereich erklärt werden. Würde man allein die Mächtigkeit der subependymalen Gliaschicht als Maßstab ihrer proliferativen Fähigkeit ansehen, so müßten gerade in den Seitenventrikeln häufig ventrikelnahe Tumoren auftreten.

Daß nicht nur eine lokale, sondern auch eine speziesabhängige Disposition der subependymalen Glia besteht, kann nach den Untersuchungen von KLEIHUES et al. (1968) als gesichert gelten. Diaplazentar bei Ratten erzeugte Tumoren waren nämlich bevorzugt in den subependymalen Zonen im Bereich der Ammonshornformation, des Nucleus amygdalae und den Vorderhörnern der Seitenventrikel lokalisiert. Bei ähnlichen Versuchen erzielte KAHLE (1970) stets dort Tumoren, wo am Tag der Induktion noch ausgedehnte Matrixareale vorkamen.

Durch diese Untersuchungen wird die Rolle des Subependyms bei der Gliomentstehung neu beleuchtet. Es erscheint wahrscheinlich, daß viele Gliome auch durch exogene Faktoren aus dem subependymalen Glialager entstehen können. Daneben

darf jedoch nicht vergessen werden, daß alle Gliazellen sich zeitlebens die Fähigkeit zur Zellteilung erhalten (HOMMES u. LEBLOND) und damit in situ blastomatisiert werden können. Eine einseitige ontogenetische Ableitung aller Gliome ist demnach heute nicht mehr zu vertreten. Daß das Subependym jedoch weiterhin als Ausgangspunkt von Gliomen anzusehen ist, wird durch die experimentell auch bei erwachsenen Kaninchen (STAVROU, 1969) und Ratten (STAVROU, 1970; ZÜLCH u. MENNEL, 1971) bewiesene Häufigkeit subependymaler Tumoren wahrscheinlich gemacht. Besonders bedeutsam sind dabei die von KLEIHUES et al. (1968) und STAVROU (1969, 1970) vorwiegend periventrikulär beobachteten Anfangsstadien von Tumoren ("Mikrotumoren"), deren Lokalisation im Subependym als Ausdruck einer erhöhten Vulnerabilität dieses Zellsystems interpretiert wird (STAVROU, 1970).

V. ZUSAMMENFASSUNG

- - - - -

Bei insgesamt 52 Hunden dolichocephaler (21) und brachycephaler (31) Rassen wurden Morphologie und Verteilung subependymaler Gliazell- und Gliafaserschichten einschließlich des Ependyms untersucht. Dabei ergaben sich zwischen beiden Rassegruppen keine faßbaren Unterschiede. Auf den altersbedingten Formenwandel subependymaler Strukturen wurde hingewiesen.

Für karyometrische Untersuchungen wurde je eine Gruppe gesunder und an nichteitrigen Encephalitiden bzw. Gliomen erkrankter Tiere gebildet. Bei insgesamt 21 dolichocephalen Hunden wurden 3766 subependymale Zellkerne planimetriert und eine jeweils signifikante Rechtsverschiebung des Gruppennittelwertes von der gesunden Gruppe über die der Entzündungen zu jener der Gliome gefunden. Als Ursache dieses Größenanstiegs wurde neben einer reaktiven Vergrößerung aller subependymaler Zelltypen auch ein häufigeres Vorkommen großer hellkerniger Zellen angenommen, die im Subependym entstanden sein könnten.

Die Ergebnisse wurden mit den vorliegenden Untersuchungen an brachycephalen Hunden verglichen. Die annähernde Übereinstimmung beider Rassegruppen ermöglicht keine Aussage hinsichtlich der Ursache der Gliomdisposition brachycephaler Hunde. Die Frage der Rolle des Subependyms bei der Entstehung von Gliomen blieb ungeklärt.

SUMMARY

- - - -

The morphology of the subependymal cell plate and the ependyma in various parts of the dog's brain was studied with the light microscope using conventional and fluorescent methods. No differences concerning the structure and distribution were observed between groups of dolichocephalic (21 animals) and brachycephalic (31 animals) breeds.

During a karyometric investigation of 21 dolichocephalic dogs 3766 subependymal nuclei were measured. The dogs were placed into the following three groups: "healthy" (A), "non-suppurative encephalitis" (B) and "glioma" (C). Statistical data from each dog and group were computed and showed an increase of the mean nuclear size progressing from group A to B and finally group C. It was concluded that this increase is due to a reactive hypertrophy of all subependymal cell types. The relative increase of large light-nucleated cells might add to this phenomenon and could be further proof of the theory of continuous cell production in the subependymal cell plate.

Both morphological and statistical results did not reveal any fact providing an answer to the problem of the increased occurrence of gliomas in brachycephalic breeds. The significance of the subependymal cell plate in the genesis of gliomas remains unveiled.

Legenden zu den Tafeln I - VII

Tafel I Abb. 1 Vorderhorn; Hund 2 Tage alt.

Medialwand mit ependymparallelen Kernreihen (m); Matrixependym mit subependymaler Zellschicht über dem Nucleus caudatus (1).

KLÜVER-BARRERA-GOLDNER, 56 x

Abb. 2 Unterhorn; Hund 2 Tage alt.

Ependymparallele Kernreihen über dem Hippocampus.

KLÜVER-BARRERA-GOLDNER, 140 x

Abb. 3 Vorderhorn; erwachsener Hund.

Nucleus septalis lateralis (Ns), subependymale Faser- und Zellschicht ($\rightarrow \rightarrow$), Corpus callosum (Cc) und Nucleus caudatus (Nc).

Cresylechtviolett, 27 x

Tafel II Abb. 1 Bandartiges Ependym über dem Caput nuclei caudati (basaler Teil). Dunkelkernige Zellansammlungen im Nucleus caudatus.

Cresylechtviolett, 560 x

Abb. 2 Gekammertes Ependym über dem Caput nuclei caudati (s. $\blacktriangleright$ in Abb. 3, Tafel I).

Chromhaematoxylin-Phloxin, 1120 x

Tafel III Abb. 1 Große chromatinarme Kerne im Superependym.

Chromhaematoxylin-Phloxin, 560 x

Abb. 2 Chromatinreiche, runde Kerne unter einer Vorwölbung des Ependyms.

KLÜVER-BARRERA-GOLDNER, 560 x

Abb. 3 Ovale, chromatinreiche Kerne im Superependym.

Cresylechtviolett, 560 x

- Tafel IV Abb. 1 Subependymale Zellansammlungen an der basalen Ventrikelumschlagsstelle. Auswanderung subependymaler Kerne in den Nucleus caudatus (►). Ependymrosetten (E). Unterschiedlich dichtes Ependym an der medialen (m) und lateralen (l) Wand des Seitenventrikels.
Cresylechtviolett, 140 x
- Abb. 2 Offenbar ausgewanderte subependymale Zellen (►) im Nucleus caudatus.
Cresylechtviolett, 35 x
- Tafel V Abb. 1 Vermutlich ausgewanderte große, chromatinarme Kerne (►) im Nucleus caudatus.
Cresylechtviolett, 448 x
- Abb. 2 Recessus infundibuli des III. Ventrikels. Flaches Ependym ohne subependymale Faser- und Zellschicht.
Chromhaematoxylin-Phloxin, 560 x
- Tafel VI Abb. 1 Unterhorn des Seitenventrikels. Radiatio acustica (Ra) mit subependymalen Gliafasern (►), Plexus chorioideus (Pc) und Fimbria (F) ohne Subependym.
KLÜVER-BARRERA-GOLDNER, 56 x
- Abb. 2 Unterhorn. Fehlendes Subependym über Alveus (A) und Fasciculus subcallosus (Fs). Hippocampus (H).
KLÜVER-BARRERA-GOLDNER, 140 x
- Tafel VII Abb. 1 Tanycytenfortsätze durchziehen senkrecht eine parallel zum Ependym verlaufende Gliafaserschicht. Ependym (E).
Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme, Chromhaematoxylin-Phloxin, 490 x
- Abb. 2 Arkadenartige Vorwölbungen des Ependyms am Boden des Aquäducts. Subependymale Gliafasern (►).
Chromhaematoxylin-Phloxin, 45 x

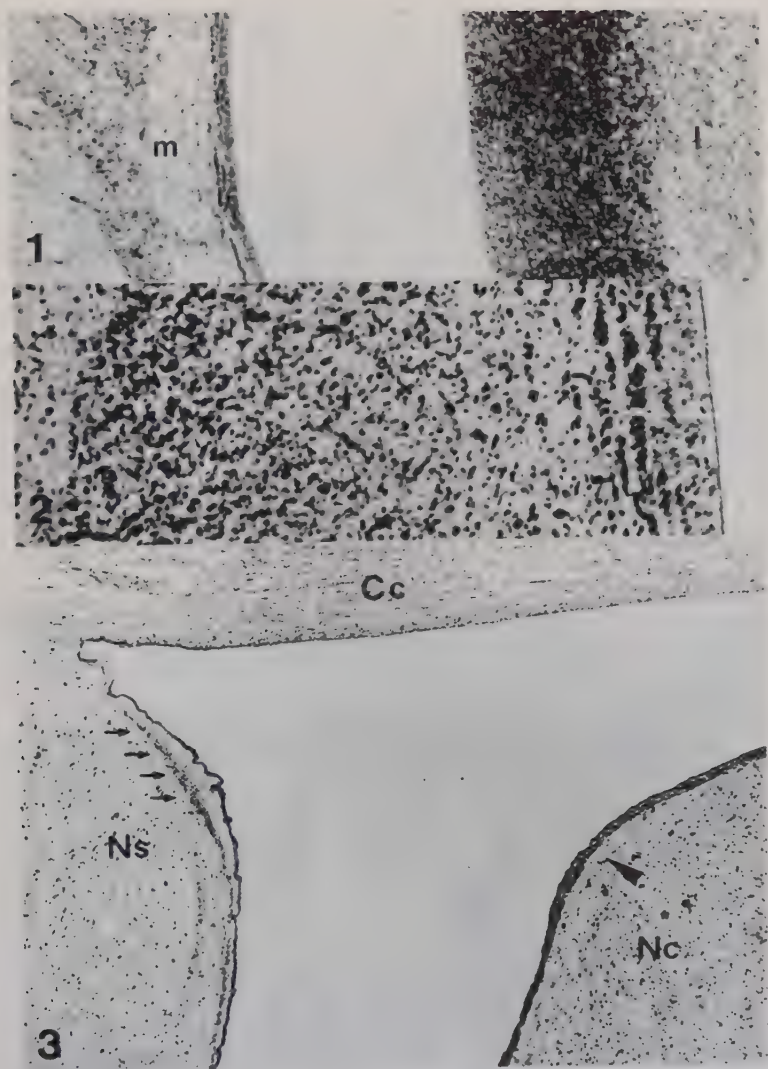
Tafel VII Abb. 3 Ependym und subependymale Gliafasern
im IV. Ventrikel.

Chromhaematoxylin-Phloxin, 112 x

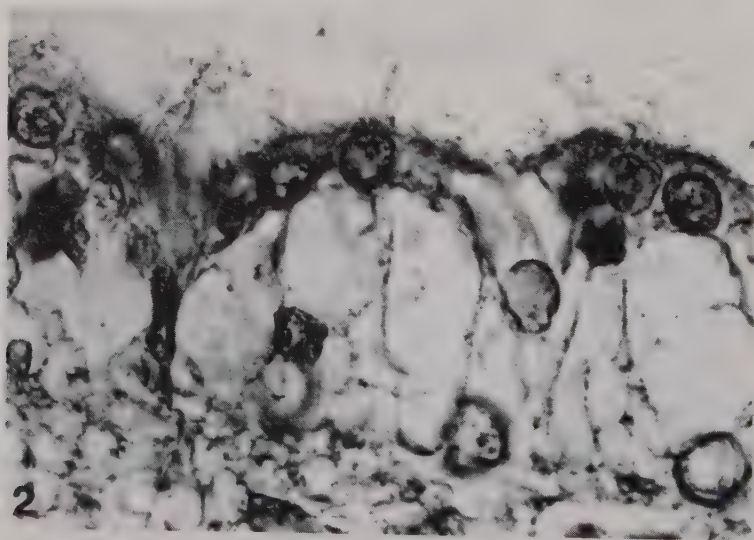
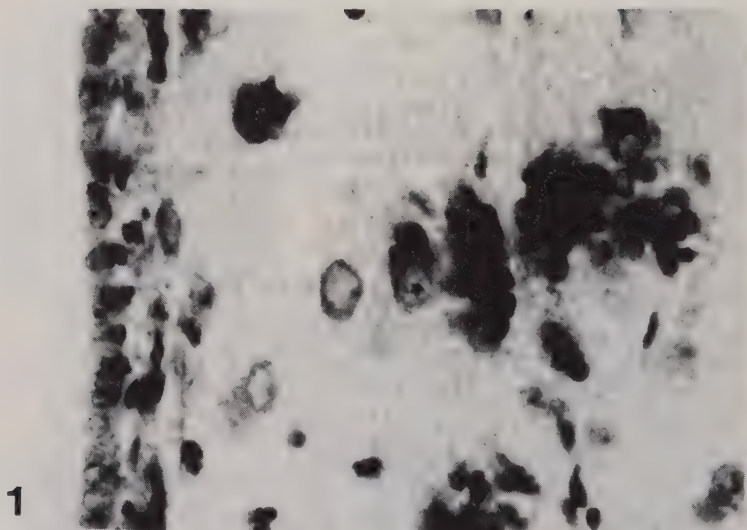
Abb. 4 Tanocytenfortsätze durchziehen senkrecht
eine parallel zum Ependym verlaufende
Gliafaserschicht. Gefäßkontakt (G).

KLÜVER-BARRERA-GOLDNER, 448 x

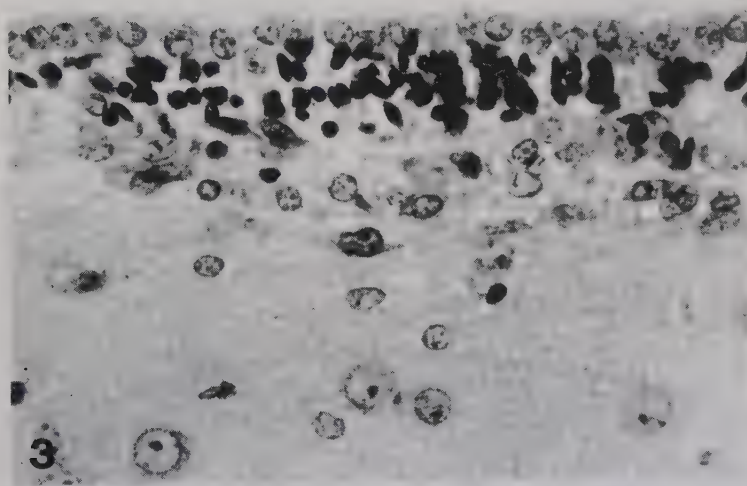
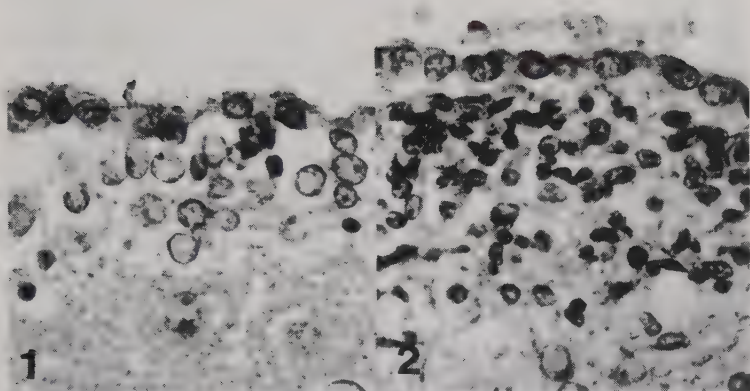
Tafel I



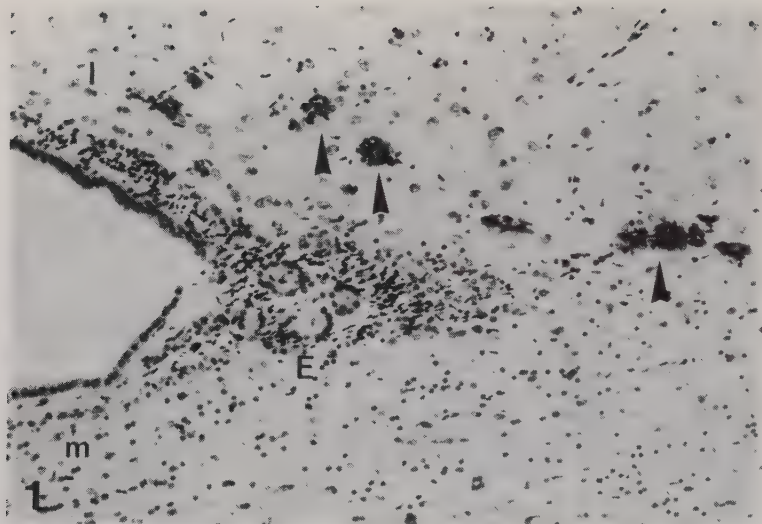
Tafel II



Tafel III



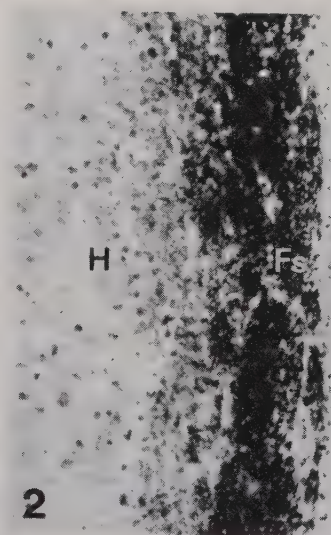
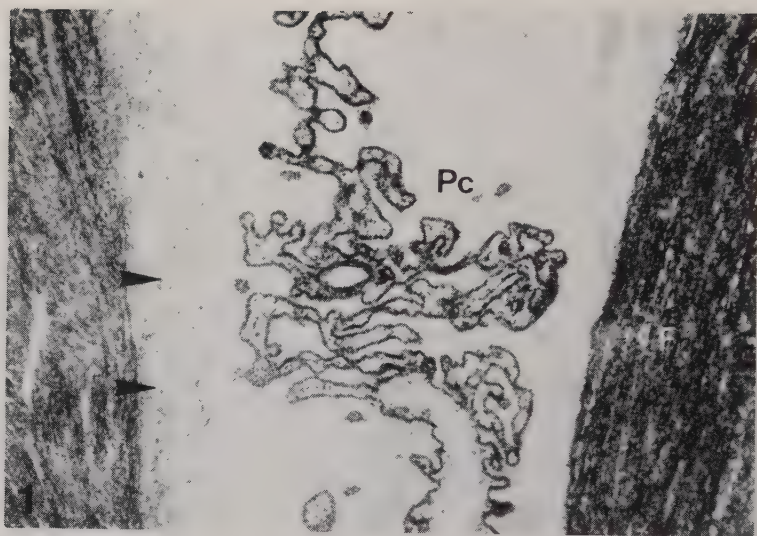
Tafel IV



Tafel V



Tafel VI



Tafel VII



VI. LITERATURVERZEICHNIS

- - - - -

- ALLEN, E.: The cessation of mitosis in the central nervous system of the albino rat.
J. Comp. Neurol. 22, 547-568 (1912).
- ALTMAN, J.: Autoradiographic investigation of cell proliferation in the brains of rats and cats.
Anat. Rec. 145, 573-592 (1963).
- ALTMAN, J. und G.D. DAS: Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. I. A longitudinal investigation of the kinetics, migration and transformation of cells incorporating tritiated thymidine in neonate rats, with special reference to neurogenesis in some brain regions.
J. Comp. Neurol. 126, 337-390 (1966).
- ALTMAN, J.: Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. II. A longitudinal investigation of the kinetics, migration and transformation of cells incorporating tritiated thymidine in infant rats, with special reference to neurogenesis in some brain regions.
J. Comp. Neurol. 128, 431-474 (1966).
- AREY, L.E.: Developmental anatomy. 6th ed. Saunders, Philadelphia und London (1954).
- BENNINGHOFF, A.: Funktionelle Kernschwellung und Kernschrumpfung. Anat. Nachr. 1, 50-52 (1950).
- BIONDI, G.: "Pathologische Anatomie und Histologie der membranösen (Pars chorioideus) und der nervösen Wände (Ependym) der Hirnventrikel (ohne Geschwülste und eitrige und spezifische Entzündungen)" in O. LUBARSCH, R. RÖSLE, F. HENKE: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Bd. 13, 4. Teil. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1956).
- BLAKEMORE, W.F.: The ultrastructure of the subependymal plate in the rat.
J. Anat. 104, 423-433 (1969).
- BOYKIN, F.C., D. COWEN, C. IANUCCI und A. WOLF: Subependymal glomerate astrocytomas.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 13, 30-49 (1954).
- BÖHME, G.: Untersuchungen über die Struktur der marginalen und periventrikulären Glia des Gehirns.
Vet.med.Habilitation, Berlin (1969).

- BROTCHI, J. und M.A. GEREBTZOFF: Comparative histochemical investigations on normal and tumoral glia. Berichte VI.ter Internationaler Kongress für Neuropathologie, Masson und Cie, Paris (1970).
- BRYANS, W.A.: Mitotic activity in the brain of the adult rat. Anat. Rec. 133, 65-71 (1959).
- BÜCHNER, F.: Allgemeine Pathologie, 5. Aufl. Verlag Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1966).
- CAMMERMEYER, J.: The hypendymal microglia cell. Zeitschr. Anat. Entwicklungsgesch. 124, 543-561 (1965).
- CHASON, J.L.: Subependymal mixed gliomas. J. Neuropath. Exp. Neurol. 15, 461-470 (1956).
- DAHME, E. und B. SCHIEFER: Intracranielle Geschwülste bei Tieren. Zbl. Vet. Med. 7, 341-363 (1960).
- DAVID, H.: "Das Nervensystem" in: L.H. KETTLER: Lehrbuch der speziellen Pathologie, VEB Gustav Fischer-Verlag, Jena (1970).
- DEL RIO-HORTEGA, P.: "Microglia" in: W. PENFIELD: Cytology and cellular pathology of the nervous system. Vol. II, 483-534, Hafner, New York (1932 und 1965).
- FANKHAUSER, R. und H. LUGINBÜHL: "Zentrales Nervensystem" in: E. JOEST: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere. 3. Aufl. Bd. 3, Parey-Verlag, Berlin und Hamburg (1967).
- FISCHER, K.: Subependymale Zellproliferationen und Tumordisposition brachycephaler Hunderassen. Acta neuropath. (Berl.) 8, 242-254 (1967).
- FLEISCHHAUER, K.: Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen an der Faserglia. I. Beobachtungen an den Wandungen der Hirnventrikel der Katze (Seitenventrikel, III. Ventrikel). Z. Zellforsch. 51, 467-496 (1960).
- FLEISCHHAUER, K.: Über die postnatale Entwicklung der subependymalen und marginalen Gliafaserschichten im Gehirn der Katze. Z. Zellforsch. 62, 639-654 (1964).
- FLEISCHHAUER, K.: Postnatale Entwicklung der Neuroglia. Acta neuropath. (Berl.), Suppl. IV, 20-32 (1968).

- FOLISS, A.G.H. und M.G. NETSKY: Astrocytes in formalin-fixed paraffin sections. A new modification of Cajal's technic and comparison with the hematoxylin and eosin method.
Amer.J. Clin. Pathol. 51, 3, 416-419 (1969).
- FRENCH, J.D. und P.C. BUCY: Tumors of the septum pellucidum. J. Neurosurg. 5, 433-449 (1948).
- FRIEDE, R.L.: Surface structures of the aqueduct and the ventricular walls: a morphologic, comparative and histochemical study.
J. Comp. Neurol. 116, 229-247 (1961).
- FRIEDE, R.L.: Topographic brain chemistry.
Academic Press, New York und London (1966).
- FUJITA, S.: The matrix cell and cytogenesis in the developing central nervous system.
J. Comp. Neurol. 120, 37-42 (1963).
- FUJITA, S.: An autoradiographic study on the origin and fate of the sub-pial glioblast in the chick spinal cord. J.Comp.Neurol. 124, 51-60(1965).
- GALLYAS, F.: Silver staining of fibrous neuroglia by means of physical development.
Acta neuropath.(Berl.) 16, 39-43 (1970).
- GLOBUS J.H. und H. KUHLENBECK: The subependymal cell plate (matrix) and its relationship to brain tumors of the ependymal type.
J. Neuropath. 2, 1-35 (1944).
- HAGER, H.: "Allgemeine morphologische Pathologie des Nervengewebes" in: Handbuch der allgemeinen Pathologie. Bd. 3, 3. Teil. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1968).
- HAYES, K.C. und B. SCHIEFER: Primary tumors in the CNS of carnivores. Path.vet. 6, 94-116 (1969).
- HAYMAKER, W., J. MIQUEL und M.Z.M. IBRAHIM: Glycogen accumulation following brain trauma. Current Research in Neurosciences. Ed. H.T. WYCIS. Topical Probl. Psychiat. Neurol. 10, 71-78 (1970), Karger-Verlag, Basel-München-New York.
- HEHMAN, K., H. NORREL und J. HOWIESON: Subependymoma of the septum pellucidum. Report of two cases.
J. Neurosurg. 29, 640-644 (1968).

- HENSCHEN, F.: "Tumoren des Zentralnervensystems und seiner Hüllen" in: O. LUBARSCH, R. RÖSSE, F. HENKE: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Bd. 13, 3. Teil. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1955).
- HIS, W.: Die Neuroblasten und deren Entstehung im embryonalen Mark. Arch.f.Anat.u. Physiol., Anat. Abt. 249-300 (1889).
- HOMMES, O. und C.P. LEBLOND: Mitotic division in the normal adult rat. J.Comp. Neurol. 129, 269-278 (1967).
- HOSEMANN, H.: Die Grundlagen der statistischen Methoden für Mediziner und Biologen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1949).
- JAHN, H.: Die krankhaften Befunde an den Hirnkammerwänden im Lichte der Liquor-Hirngewebs-schrankenfrage. Beitr. path. Anat. 104, 186-265 (1940).
- KAHLE, W.: Studien über die Matrixphasen und die örtlichen Reifungsunterschiede im embryonalen menschlichen Gehirn. I. Mitteilung: Die Matrixphasen im allgemeinen. Dtsch.Z. Nervenhk. 166, 273-302 (1951).
- KAHLE, W.: Die Entwicklung der menschlichen Großhirnhemisphäre. Schriftenreihe Neurologie - Neurology Series Bd.1. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-Hew York (1969).
- KAHLE, W.: Embryogenetic aspects of diaplacental induction of gliomata. In: Berichte VI. Internationaler Kongreß für Neuropathologie. Masson u. Cie, Paris (1970).
- KERNOHAN, J.W. und G.P. SAYRE: Tumors of the central nervous system. Atlas of tumor pathology, Section X, fasc. 35, A.F.I.P., Washington (1952).
- KERSHMAN, J.: The medulloblast and the medulloblastoma. A study of human embryos. Arch. Neur. Psychiat., 40, 937-967 (1938).
- KERSTING, G.: Tissue culture of human gliomas. Profr. neurol. Surg., 2, 165-202 (1968).
- KLEIHUES, F., S. MATSUMOTO, W. WECHSLER und K.J. ZÜLCH: Morphologie und Wachstum der mit Äthylnitrosobarnstoff transplazentar erzeugten Tumoren des Nervensystems. Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 52, 372-379 (1968).

- KLINKERFUSS, G.H.: An electron microscopic study of the ependymal and subependymal glia of the lateral ventricle of the cat.
Amer. J. Anat., 115, 71-100 (1964).
- LABEDSKY, L. und W. LIERSE: Die Entwicklung der Succinodehydrogenaseaktivität im Gehirn der Maus während der Postnatalzeit.
Histochemie 12, 130-151 (1968).
- LANGMAN, J.: "Histogenesis of the central nervous system" in: G.H. BOURNE (ed.): The structure and function of nervous tissue. Vol.I, 33-65.
Academic Press, New York und London (1968).
- LECHNER, M.: Spontantumoren bei Säugetieren. Ein Beitrag zur vergleichenden Geschwulstforschung.
Med.vet. Diss., München (1958).
- LEWIS, P.D.: A quantitative study of cell proliferation in the subependymal layer of the adult rat brain.
Exptl. Neurol. 20, 203-207 (1968).
- LEWIS, P.D.: The fate of the subependymal cell in the adult rat brain, with a note on the origin of microglia. Brain, 91, 4, 721-736 (1968a).
- LEWIS, P.D.: Mitotic activity in the primate subependymal layer and the genesis of gliomas.
Nature, 217, 5123, 974-975 (1968b).
- LUGINBÜHL, H.: Comparative aspects of the tumors of the nervous system.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 108, 702-721 (1963).
- LUGINBÜHL, H., R. FANKHAUSER und J.T. Mc GRATH: Spontaneous neoplasms of the nervous system in animals.
Progr. neurol. Surg., 2, 85-164 (1968).
- MASPES, P.E. und P. PAOLETTI: Recent advances in chemical composition and metabolism of brain tumors.
Progr. neurol. Surg. 2, 203-266 (1968).
- MASSON, P.: Human tumors. 2nd ed. Wayne State University Press, Detroit (1970).
- MESSIER, B., C.P. LEBLOND und I. SMART: Presence of DNA synthesis and mitosis in the brain of young adult mice. Exp.Cell Res. 14, 224-226 (1958).
- MÜLLER, D.: Beitrag zur Statistik der Tumoren.
Med.vet. Diss. Hannover (1964).

- NOETZEL, H.: "Spezielle Pathologie des Nervensystems".
In: BÜCHNER, F.: Spezielle Pathologie. Urban
und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1956).
- NOETZEL, H.: "Autoradiographische Untersuchungen zur Ent-
wicklung und Differenzierung der Glia".
In: Berichte V. Internationaler Kongreß für
Neuropathologie, Zürich, 1965. International
Congress Series Nr.100, Excerpta Medica Foun-
dation, Amsterdam/New York/London/Milan/Tokyo/
Buenos Aires (1966).
- NOETZEL, H. und J. ROX: Autoradiographische Untersuchungen
über Zellteilung und Zellentwicklung im Gehirn
der erwachsenen Maus und des erwachsenen Rhesus-
Affen nach Injektion von radioaktivem Thymidin.
Acta neuropath. (Berl.) 3, 326-342 (1964).
- OPALSKI, A.: Über lokale Unterschiede im Bau der Ventrikel-
wände beim Menschen. Z.Neurol.(Berl.), 149,
221-254 (1934).
- OSTERTAG, B.: Einteilung und Charakteristik der Hirngewächse.
Fischer, Jena (1936).
- PALKOVITS, M. und J. FISCHER: Karyometric investigations.
Akadémiai Kiadó, Budapest (1968).
- PENFIELD, W.: Cytology and Cellular Pathology of the Nervous
System Vol. II, Hafner, New York, 1932 und 1965.
- PESETSKY, J.: Carbonic anhydrase activity in ependymoglia
cells of lower vertebrates.
Histochemie, 19, 281-287 (1969).
- POLAK, M.: Morphological and functional characteristics of
the central and peripheral neuroglia (light
microscopical observations).
Progress in Brain Research, 15, 12-34 (1965).
- RATHER, L.J.: The significance of nuclear size in physiolo-
gical and pathological processes.
Erg. allg. Path. 38, 127-199 (1958).
- RANSON, S.W. und S.C. CLARK: The anatomy of the nervous
system. 10th ed., Saunders, Philadelphia u.
London (1959).
- ROMEIS, B.: Mikroskopische Technik. R. Oldenburg-Verlag,
München-Wien
- ROUSSY, G. und CH. OBERLING: Histologic classification of
tumors of the central nervous system.
Arch. neurol., (Chicago) 27, 1281-1289 (1932).

- RUSHING, C.M. und B.M. HATHAWAY: Subependymal glomerate astrocytoma.
Sth.med.J., Birmingham, 58, 1137-1139 (1965).
- RUSSEL, D.S. und L.J. RUBINSTEIN: Pathology of tumors of the nervous system. 3rd. ed. Arnold, London (1971).
- SAUER, F.C.: Mitosis in the neural tube.
J. Comp. Neurol. 62, 337-405 (1935).
- SCHACHENMAYR, W.: Über die Entwicklung von Ependym und Plexus chorioideus der Ratte.
Z.Zellforsch. 77, 25-63 (1967).
- SCHEFFE, H.: Analysis of variance.
4th ed. Wiley, New York (1964).
- SCHEINKER, J.M.: Subependymoma: a newly recognized tumor of subependymal derivation.
J. Neurosurg. 2, 232-240 (1945).
- SCHIEFER, B., D. STAVROU, J. SHADDUCK, E. KAISER und E.DAHME:
Zur Frage der Tumoren des Zentralnervensystems beim Hund.
Tierärztl. Umschau 25, 297-299 (1970).
- SCHIMRIGK, K.: Über die Wandstruktur der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels beim Menschen.
Z.Zellforsch. 70, 1-20 (1966).
- SCHLOTE, W.: Rosenthalsche "Fasern" und Spongioblasten im Zentralnervensystem. I. Vorkommen in ventrikelfernen Reparationsgliosen; Darstellbarkeit der "Fasern" im Zellbild.
Beitrag path. Anat. 133, 225-248 (1966).
- SHIMIZU, N., N. NORIKAWA und Y. ISHI: Histochemical studies of succinic dehydrogenase and cytochrome oxidase of rabbit brain, with special reference to the results in the paraventricular structures.
J. Comp. Neurol. 108, 1-22 (1957).
- SINGER, M.: The brain of the dog in section.
Saunders, Philadelphia und London (1962).
- SMART, I.: The subependymal layer of the mouse brain and its cell production as shown by radioautography after thymidine -H³ injection.
J. Comp. Neurol. 116, 325-347 (1961).

- SMART, I. und C.P. LEBLOND: Evidence for division and transformation of neuroglia cells in the mouse brain as derived from radioautography after injection of thymidine -H³.
J. Comp. Neurol. 116, 349-367 (1961).
- STAVROU, D.: Zur Morphologie und Histochemie experimentell induzierter Hirntumoren beim Kaninchen.
Z.Krebsforsch. 73, 98-109 (1969).
- STAVROU, D.: Beitrag zur Morphologie und Enzymhistochemie experimenteller Tumoren des Zentralnervensystems der Ratte. I. Morphologische Befunde.
Acta neuropath. (Berl.) 15, 220-230 (1970).
- STAVROU, D., E. KAISER und E. DAHME: Zur Orthologie und Pathologie der subependymalen Glia. Karyometrische Untersuchungen bei brachycephalen Hunden.
BMTW 83, 164-168 (1970).
- TAPER, H.S. und I.M. BRUCHER: Die Aktivität der Nucleasen im Zentralnervensystem der Ratte. Histochemische Untersuchungen.
Acta neuropath. (Berl.) 12, 42-49 (1969).
- WEBER, E.: Grundriß der biologischen Statistik. 6. Aufl.
G. Fischer-Verlag, Stuttgart (1967).
- WENDER, M., M. KOZIK und T. WOJCIECHOWSKI: Enzymhistochemische Untersuchungen zur Entwicklung der Neuroglia des menschlichen Gehirns.
Acta histochem. 36, 32-43 (1970).
- ZÜLCH, K.J.: "Biologie und Pathologie der Hirngeschwülste".
in OLIVECRONA, H. und W. TÖNNIS: Handbuch der Neurochirurgie, Bd. 3. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1956).
- ZÜLCH, K.J.: "Biologie und Pathologie der Geschwülste des Gehirns, des Rückenmarks, der peripheren Nerven und des Sympathikus" in: KAUFMANN, E.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie.
De Gruyter, Berlin (1958).
- ZÜLCH, K.J. und W. WECHSLER: Pathology and classification of gliomas. Progr.neurol.Surg. 2, 1-84 (1968).
- ZÜLCH, K.J. und H.D. MENNEL: Recent results on chemically induced tumors of the nervous system. In: Berichte VI. Internationaler Kongreß für Neuropathologie, Masson u. Cie, Paris (1970).

Herrn Professor Dr. E. Dahme bin ich für die Stellung des Themas und die stets gewährte Unterstützung bei der Ausführung dieser Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Herrn Privatdozent Dr. D. Stavrou und Fräulein Dr. E. Kaiser danke ich in besonderem Maße für wertvolle Anregungen und Hilfen. Ebenso bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern des Münchener Instituts, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen. Gleiches gilt für die Assistenten des Instituts für Veterinärpathologie, Gießen.

Besonderer Dank gilt seinem Direktor, Herrn Professor Dr. E. Weiss, der mir in großzügiger Weise die Fertigstellung dieser Arbeit in seinem Hause ermöglichte. Dabei möchte ich Fräulein U. Schloßmacher meinen Dank für die Ausführung photographischer Arbeiten aussprechen.

Nicht zuletzt danke ich für statistische Ratschläge den Herren Dr. K. Osterkorn, Institut für Tierzucht, Vererbungs- und Konstitutionsforschung der Universität München, Dipl. Mathem. W. Höbel, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation und Professor Dr. H. Rufeger im Veterinär-Physiologischen Institut der Universität Gießen.

LEBENS LAUF

Am 7.6.1946 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Hermann Klaus und seiner Frau Helene, geb. Peck, in Nürnberg geboren.

Von 1952 bis 1956 besuchte ich die Volksschule in Nürnberg. 1956 trat ich in die Oberrealschule Schweinfurt ein und wechselte 1957 an die Gisela Oberrealschule in München, wo ich 1965 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1965 begann ich mit dem Studium der Tiermedizin in München. Ein Stipendium ermöglichte mir 1967/68 das Studium an der Kansas State University in Manhattan, USA. In den Jahren 1968 bis 1970 studierte ich wieder in München, wo ich am 29. Februar 1971 das Staatsexamen bestand.

Mit der vorliegenden Arbeit begann ich im Herbst 1968. Seit Juni 1971 bin ich am Veterinär-Pathologischen Institut der Universität Gießen als wissenschaftlicher Bediensteter beschäftigt.

FOTO-DRUCK LENZ · 63 Gießen · Riegelpfad 32/Ecke Ludwigstraße
Telefon 0641 - 77449